



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**“ESTUDIO DE LA DISIPACIÓN DE ENERGÍA POR
MEDIO DE CICLOS EN SISTEMAS VIVOS A TRAVÉS
DE UNA TEORÍA DE TERMODINÁMICA
IRREVERSIBLE.”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

F Í S I C O

P R E S E N T A :

RAFAEL FRANCISCO MÁRQUEZ CABALLÉ



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. JORGE ANTONIO MONTEMAYOR
ALDRETE**

Ciudad Universitaria, CD. MX., 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1. Datos del alumno

Márquez
Caballé
Rafael Francisco
56 77 54 98
Universidad Nacional Autónoma de
México
Facultad de Ciencias
Física
308098130

2. Datos del tutor

Dr
Jorge Antonio
Montemayor
Aldrete

3. Datos del sinodal 1

Dr
Mariano
López
De Haro

4. Datos del sinodal 2

Dr
Gerardo
García
Naumis

5. Datos del sinodal 3

Dr
Arturo Carlos II
Becerra
Bracho

6. Datos del sinodal 4

Dra
María Beatriz
De la Mora
Mojica

7. Datos del trabajo escrito

Estudio de la disipación de energía por medio de ciclos en sistemas vivos a través de
una teoría de termodinámica reversible
150 p
2017

DEDICATORIA.

A mi madre: Beatriz Caballé Retana

Por todo el amor, la motivación y el cariño incondicional que me has dado, gracias por todos y cada uno de los momentos que me has regalado en esta vida, por hacerme un hombre mejor cada día.

A mi abuelo Mario Caballé

Por haberme regalado la primera gran ventana al conocimiento del cosmos, y la forma de observar a través de ella.

A mi abuela Alicia Retana

Por todos los momentos de júbilo y dicha que me has brindado con tu compañía.

A Valeria Varela

Por todo el amor y el apoyo incondicional, con el que he logrado alcanzar lo que parecía imposible. Por todo lo que fue, es y será en nuestras vidas.

A mis amigos, quienes han creído en mí y han compartido momentos invaluable durante esta gran etapa de mi vida.

AGRADECIMIENTOS.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por el apoyo invaluable a mi formación.

Al Dr. Jorge Antonio Montemayor Aldrete, por todo su apoyo y atención para la realización de este trabajo de tesis, por ser una persona que comparte sus enseñanzas y conocimientos, que motivan a ser mejor, para crear un futuro digno que se convertirá en presente.

Al Dr. Marcelo del Castillo Mussot, por su amistad e invaluable enseñanzas, y por todo el apoyo brindado durante la realización de esta tesis.

A mis sinodales: Dr. Mariano López de Haro, Dr. Gerardo García Naumis, Dr. Jorge Antonio Montemayor Aldrete, Dr. Arturo Carlos II Becerra Bracho y Dra. María Beatriz de la Mora Mojica, por su cuidadosa y atinada labor de revisión de esta tesis, la cual condujo a mejorar su forma y contenido de manera sustancial.

Al Profesor Moisés Robles Aguirre, por su invaluable amistad durante este tiempo en que he desarrollado mi carrera profesional, y mi vocación hacia la ciencia y su comunicación pública.

A Pedro Mursalim Belmont Rosales, por las incontables horas de intercambio de conocimientos, que han dado frutos más allá de lo que pudiese haber imaginado.

Al proyecto DGAPA – PAPIIT IN101718, con el que se financió en parte este trabajo de tesis.

Índice

Prefacio.....	5
1. Introducción.....	9
1.1 Marco histórico.....	9
1.2 Marco teórico.....	16
Anexo.	18
2. Un Breve Resumen de la Termodinámica de Procesos Irreversibles.....	27
2.1 Consideraciones generales.....	27
2.2 Conservación de masa.	27
2.2.1 Conservación de masa en sistemas cerrados.....	27
2.2.2 Conservación de masa en sistemas abiertos.	28
2.3 Conservación de Energía (Primera ley de la Termodinámica).....	29
2.3.1 Conservación de energía para sistemas cerrados.....	29
2.3.2 Conservación de energía para sistemas abiertos.	30
2.4 Producción de Entropía (Segunda Ley de la Termodinámica).....	31
2.4.1 Generación de entropía para un sistema cerrado de una componente.....	31
2.4.2 Generación de entropía en sistemas abiertos, sin ocurrencia de reacciones químicas entre sus componentes.....	32
2.4.3 Potencial químico.	32
2.4.4 Producción de entropía en sistemas cerrados cuando existen reacciones químicas entre sus componentes.....	33
2.4.5. Producción de Entropía para sistemas abiertos con reacciones químicas en su interior.	36
2.4.6. Consideraciones generales sobre la producción de entropía y los procesos irreversibles.	37
2.4.7. Las propiedades generales de la rapidez de producción de entropía.....	37
2.4.8 Entropía y probabilidad.....	38
2.4.9 Estados estacionarios.....	39
2.4.10 Flujo de entropía en los estados estacionarios.....	40
2.4.11 Estabilidad de estados estacionarios en el régimen lineal y la variación de la producción de entropía.	41
2.4.12 Acoplamiento de los estados estacionarios.	43
2.5 Termodinámica de procesos irreversibles no lineales.....	43
2.5.1. Estabilidad de estados estacionarios en procesos irreversibles no lineales.....	45

2.6 Orden y disipación.....	47
2.7. Termodinámica de la evolución.	49
3. Formalismo de la segunda ley de la termodinámica aplicado a la duración finita de sistemas disipativos vivos a través de ciclos.	51
3.1 Resumen.	51
3.2 Introducción.....	52
3.3 Fundamentos termodinámicos.....	54
3.4 Teoría de rapidez de disipación promedio.....	55
3.4.1 Hechos empíricos generales	55
3.4.2 Naturaleza cíclica de los sistemas disipativos.	60
3.4.3. Principio de máxima acción.	63
3.5 Comparación entre teoría y datos experimentales.....	65
3.5.1. Esperanza de vida promedio en hombres y mujeres.....	65
3.5.2. Tasas de envejecimiento en órganos humanos.	67
3.6 Conclusiones.....	69
4. <i>Caenorhabditis elegans</i>	75
4.1 Introducción.....	75
4.2 Investigación.....	77
4.3 Datos Experimentales para <i>C. elegans</i> obtenidos de la bibliografía y su análisis en función de la teoría de envejecimiento	80
4.4 Conclusiones.....	96
5. <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	103
5.1 Introducción.....	104
5.2 Consideraciones realizadas en el estudio del envejecimiento de <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	109
5.3 Datos Experimentales para <i>S. cerevisiae</i> obtenidos de la bibliografía y su análisis en función de la teoría de envejecimiento basada en termodinámica de procesos irreversibles ya mencionada.	109
5.4 Conclusiones.....	118
6. Función de Rapidez de mortalidad de Gompertz y Curvas de Supervivencia	123
6.1. Introducción.....	123
6.2 Función de Rapidez de mortalidad de Gompertz y Curvas de Supervivencia, obtenidas como una consecuencia de la teoría de envejecimiento debida a Montemayor Aldrete et al [1].....	125
6.3 Aplicación de las ecuaciones obtenidas para el estudio de la Rapidez de mortalidad de Gompertz y las Curvas de Supervivencia para el caso mutantes del <i>C. elegans</i> [20].	131

6.4. Correlación de parámetros de envejecimiento α_{Th} de las especies estudiadas con nuestra teoría termodinámica en función de su masa corporal.....	139
7. Conclusiones y caminos a seguir.....	147

Prefacio

El envejecimiento de los seres humanos y las consecuentes pérdidas en las capacidades físicas y mentales, así como la muerte han sido temas importantes durante la historia de la humanidad. El tema del envejecimiento creciente de la población de muchas naciones del mundo ha ido cobrando creciente importancia económica, política y social. Cuanto mayor cantidad de población llegue a edades cada vez más avanzadas en buen estado de salud física y mental, sus miembros contribuirán por más tiempo al desarrollo de la humanidad mientras disfrutan de la vida, sin representar al final una *carga* para la sociedad en ningún sentido. La creciente importancia del tema del envejecimiento se nota también dentro del ámbito de la ciencia, el profundizar en su estudio e investigación puede y debe contribuir no solo a ensanchar las fronteras del conocimiento, sino también a encontrar formas prácticas de aprender a disminuir el ritmo de avance de los procesos de envejecimiento en los seres humanos.

Recientemente se ha publicado una teoría termodinámica de procesos irreversibles no lineales, la cual permite estudiar tanto los problemas del envejecimiento de seres vivos, así como los procesos de desgaste y pérdida de funcionalidad de procedimientos que ocurren en sistemas disipativos naturales o máquinas construidas por la especie humana y las cuales no corresponden a sistemas vivos [1]. El posterior desarrollo y aplicación de dicha teoría puede ayudar no solo en cuanto al estudio del envejecimiento de seres vivos; sino coadyuvar en el estudio del desgaste de sistemas disipativos que utilizan minerales y materiales escasos en un mundo de tamaño y recursos finitos, con la intención de aprender cómo aprovechar más eficientemente dichos recursos.

En esta tesis, en el marco teórico ya mencionado, se estudiarán dos sistemas biológicos disipativos, los cuales son importantes para entender cada vez más profundamente el envejecimiento de los seres humanos: La levadura de cerveza *Saccharomyces cerevisiae* y el nemátodo de vida libre *Caenorhabditis elegans*.

Para lograr estos objetivos la tesis se ha dividido en tres secciones:

- En los capítulos 1 a 3 se hace una presentación de los motivos históricos, conceptuales y teóricos sobre el problema del envejecimiento en sistemas disipativos vivos y las

teorías termodinámicas irreversibles general y particular desarrollada por [1] para estudiarlos. Así mismo se presentan los resultados de aplicar esta teoría al *Homo sapiens sapiens* como punto de partida para realizar los estudios equivalentes sobre *C. elegans* y *S. cerevisiae*.

- En los capítulos 4 y 5 se presentan los resultados de analizar los datos reportados en la literatura para *C. elegans* y *S. cerevisiae* que sirven de base para establecer los parámetros que caracterizan el envejecimiento de estos sistemas: los parámetros de envejecimiento α , los tiempos teóricos de vida máxima t_f y la energía específica disipada K_S , de acuerdo a nuestra teoría termodinámica irreversible de envejecimiento.
- En el capítulo 6 se hace una aportación teórica al mostrar que la teoría de mortalidad debida a Benjamin Gompertz [2] es consecuencia teórica del marco conceptual de la teoría de termodinámica irreversible del envejecimiento desarrollada por Montemayor et al. Así mismo se muestra una relación entre los parámetros de envejecimiento α y las masas de los sistemas analizados que se corresponde teóricamente con resultados presentados en la literatura para los coeficientes lineales de los ajustes logarítmicos de los datos que relacionan el ritmo metabólico específico con la masa de diversos seres vivos, con una aproximación de 5 % y tomando en consideración 15 órdenes de magnitud en cuanto a masas de seres vivos se refiere.
- En el capítulo 7 se muestran las conclusiones de los resultados obtenidos en los capítulos 4 a 6.

Referencias.

[1]. "Second Law of Thermodynamics Formalism Applied to Finite Duration through Cycles of Living Dissipative Systems". Jorge Antonio Montemayor-Aldrete, Pablo Ugalde-Vélez, Marcelo Del Castillo-Mussot, Gerardo Jorge Vázquez, Ernesto Federico Montemayor-Varela. *Advances in Aging Research*, 2014, 3, 368-379.

Published Online November 2014 in SciRes. <http://www.scirp.org/journal/aar>

<http://dx.doi.org/10.4236/aar.2014.35047>

[2] Gompertz, Benjamin. "On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies." *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 115 (1825): 513-583.

Capítulo 1.

Introducción.

1.1 Marco histórico.

Se acepta ampliamente que la especie humana terminó de evolucionar en lo fundamental hace 200,000 años. Aunque no sabemos con certeza si tenían conciencia respecto a la muerte que como seres humanos les aguardaba en un futuro, podemos formarnos una idea aproximada de que entendían lo que significaba la muerte de cualquiera de sus miembros. Esto último sobre la base de lo que ocurre con mamíferos tales como los elefantes, chimpancés, y macacos cuando se enfrentan a situaciones en las cuales algunos de sus miembros mueren en su presencia.

Las observaciones experimentales muestran que los elefantes, al igual que los seres humanos, se estresan ante alguno de sus individuos fallecidos, prestan asistencia a los enfermos y muestran un especial interés hacia los cadáveres de los de su propia especie por períodos prolongados de tiempo [1].

Los chimpancés muestran actividad física frenética y alarma tras la súbita y traumática muerte cercana de chimpancés adultos [2, 3].

En el caso de los macacos se observaron varios comportamientos con posibles explicaciones adaptativas o consecuencias. Estos incluyen la exploración, el cuidado (custodia, transporte y aseo) y la proximidad a individuos heridos o cadáveres, y los comportamientos de angustia inmediatos y duraderos de otros miembros del grupo después de la muerte, todos los cuales han sido reportados en otros primates no humanos [4]. En esto, debemos tomar en cuenta que uno de los más grandes obstáculos para comparar la comprensión de la muerte entre los humanos y los no humanos reside en que los estudios sobre los seres humanos se basan en el lenguaje verbal y para los animales no humanos en sus acciones [3].

En lo que se refiere a la primera evidencia experimental en el mundo acerca de esculturas de tipo religioso realizadas por seres humanos y relacionadas con la vida y la muerte, recientemente ha sido descubierta por un equipo de antropólogos dirigido por la

investigadora Sheila Coulson, la representación de la muerte por una serpiente o pitón de piedra dentro de una cueva en Botswana [5]. Dicha escultura que habría sido objeto de culto religioso en épocas muy remotas tiene una antigüedad comprobada de unos 70,000 años. No deja de ser interesante que en esa región desértica actualmente subsiste el mito de la creación del universo basado en un pitón que se mueve incesantemente en búsqueda de agua [6].

El primer entierro de seres humanos encontrado por la civilización actual es de un cadáver de Neanderthal en Shanidar IV, Irak, datado hace 49,000 años [7]; más interesante es el que corresponde a Shanidar I, [8]. Este cadáver muestra que de joven recibió una lesión craneal a la que sobrevivió, y la cual causó parálisis del lado derecho del cuerpo; sin embargo, con la ayuda del grupo con quienes vivía, sobrevivió hasta una edad aproximada de 40 años, la cual es muy avanzada para la época.

Hace unos años, en la cueva de Vogelherd, la cual se encuentra en el suroeste de Alemania; se recuperó y reconstruyó una pequeña estatuilla hecha de marfil de mamut. La estatuilla reveló un poderoso león antropomórfico, el cual parecía uno de los dioses de cabeza de león de las dinastías egipcias, sin embargo, dicha pieza es local y con una antigüedad de 34,000 años, [9].

Con respecto al proceso de envejecimiento, el jeroglífico para la *vejez* del antiguo Egipto del año 2,800 antes de nuestra era, presenta a una persona encorvada apoyada en un bastón, por primera vez en la historia humana conocida [10], lo que muestra que nuestros antepasados, al igual que todos los humanos, deseaban conocer la causa de lo que les afectaba, incluida la vejez, así como la manera de evitarla. Con el tiempo esas indagaciones concluirían en la geriatría: el estudio del envejecimiento y cómo podrían tratarse las afecciones de esta etapa de la vida.

Por un lado, desde el punto de vista mitológico judeo-cristiano en relación con el envejecimiento, de acuerdo con el Génesis elaborado en el siglo IX antes de la era común [11], (la cual se basa de manera fundamental en una teoría religiosa de la creación del universo por los dioses, estructurada en Babilonia XII Siglos antes de la era común) podemos decir que en el Génesis (en el cual se presenta el universo como creado por un solo dios) se presentan las siguientes ideas (Génesis 3): “17. Al hombre le dijo: «Por haber escuchado la voz de tu mujer y comido del árbol del que yo te había prohibido comer,

maldito sea el suelo por tu causa: con fatiga sacarás de él el alimento todos los días de tu vida. 18. Espinas y abrojos te producirá, y comerás la hierba del campo. 19. Con el sudor de tu rostro comerás el pan, hasta que vuelvas al suelo, pues de él fuiste tomado. Porque eres polvo y al polvo tornarás.» Así que, en el marco idealista de las religiones judeo-cristianas, el hombre y la mujer envejecen y mueren porque así lo ordenó un supuesto dios.

Por otro lado, algunas de las explicaciones más antiguas y no místicas de la vejez proceden de los griegos. Galeno sostenía que ésta no es una enfermedad y tampoco es contraria a la naturaleza [12], como algunos filósofos pensaban en esa época. Mientras que, en el marco del materialismo atómico, Tito Lucrecio Caro [13], considera que toda la Naturaleza está formada de vacío y átomos sujetos a múltiples transformaciones las cuales ocurren sin fin, entre un número infinito de átomos dentro del espacio y el tiempo también infinitos; sujetos a procesos naturales, sin la necesidad de dioses para funcionar. En su libro “De la Naturaleza de las Cosas” fruto de gran cantidad de observaciones realizadas, presentó las siguientes consideraciones respecto al desgaste y deterioro de muchos sistemas naturales; así como del envejecimiento de algunos seres vivos.

De acuerdo con Tito Lucrecio Caro, en la página 104, de la versión consultada [13], afirma lo siguiente en relación con el desgaste de diferentes sistemas u objetos:

“Después de cierto número de soles
el anillo se gasta en vuestro dedo,
el gotear la piedra agujerea,
la reja del arado ocultamente
en los surcos se gasta, y con los pasos
los empedrados desgastarse vemos;
en las puertas también las manos diestras
de cobreñas estatuas se adelgazan
con los besos continuos de los unos y otros;
pues que gastadas vemos se atenúan
pero no quiso la naturaleza
descubrirnos su pérdida instantánea,
celosa de que viesen nuestros ojos

el lento crecimiento con que obliga
a aumentarse los cuerpos cada día,
ni como se envejecen con el tiempo,
ni que pérdidas tienen los peñascos
de sales roedoras carcomidos,
que a los mares dominan y amenazan
luego solo obra la naturaleza
de imperceptibles cuerpos ayudada.”

Tito Lucrecio Caro, en la página 206 de la versión ya citada de su obra, afirma lo siguiente en relación con el envejecimiento del ser humano:

“Nacer, crecer y envejecer sentimos
el alma juntamente con el cuerpo:
un cuerpo quebradizo y delicado
sirve desde la infancia como cuna
a un ánimo tan débil como el alma;
y los miembros la edad robusteciendo,
el consejo también se robustece,
y el ánimo y las fuerzas va aumentando;
después, cuando el esfuerzo poderoso
de los años el cuerpo ha quebrantado,
y el brío entorpecido, decayeron
las fuerzas de los miembros, el ingenio
claudica, y faltan todos los resortes
de la máquina a un tiempo; luego el alma
también se descompone y se disipa
como el humo de los aires, pues lo vemos
nacer y acrecentarse con el cuerpo
y sucumbir al tiempo fatigada.”

También, en la página 206 de la versión ya citada de su obra, afirma:

“Todo lo muda la Naturaleza;
pues empobrece un cuerpo y se consume
a fuerza de años;”

En la página 328, afirma lo siguiente:

“Cuando después va la vejez gastando
las fuerzas y vigor de los caballos,
cuando escapa la vida fugitiva
de sus lánguidos miembros, entra entonces
la juventud, por fin, en los muchachos,
Robustece sus miembros, y les cubre
con un ligero bozo las mejillas...
...que no llegan
a la flor de la edad al mismo tiempo,
ni en madurez ni en la vejez iguales, ...
Cada ser tiene su progreso propio,
y conforme a las leyes inmutables
de la Naturaleza entre sí guardan
todas las diferencias de su especie.”

Recordemos que en aquellas épocas no había posibilidad alguna de alcanzar un conocimiento científico sobre el envejecimiento, ya que no existían ni métodos apropiados de estudio, ni el conocimiento necesario para abordar esta temática de manera razonada, sin embargo existía una gran variedad de teorías y escritos que daban consejos para mantenerse sano antes y durante la vejez. En la edad media el filósofo Avicena, en su libro *El canon de medicina* daba enseñanzas para cuidar a los mayores [14], tales como hacer ejercicio, dormir mucho y seguir dietas adecuadas a sus necesidades.

Francis Bacon, impulsor clave de la ciencia del Renacimiento y autor de *Historia de la vida y de la muerte* propuso un estudio del envejecimiento, por primera vez, para descubrir sus causas y cómo evitarlo. Así mismo fue el primero en reconocer la prolongación de la vida como un objetivo de la medicina dentro de sus investigaciones [15].

De las épocas modernas en las cuales comenzó a ser aplicado el método científico experimental (debido fundamentalmente a Galileo Galilei, quien fuera reconocido por Albert Einstein como el padre de la ciencia moderna), podemos mencionar al médico alemán Christoph W. Hufeland, quien afirmó que una vida acelerada acortaba la existencia, pues cada individuo tiene asignada una cantidad finita de vitalidad desde el nacimiento, y esta va disminuyendo con la edad. Así cualquier intento artificial de fortalecer alguna facultad corporal, sin tener en cuenta la adaptación general y los recursos disponibles por el cuerpo envejecido, pueden producir que el desorden interno aumente, y como consecuencia provocar la muerte más pronto de lo normal [16].

En esta época destaca Antoine Lavoisier, precursor de los estudios disipativos en seres vivos, con su obra acerca de la respiración y transpiración de los animales publicada allá por el año de 1777 [17]. En ella, Lavoisier menciona ideas en la página 76, como las siguientes:

“Partiendo de conocimientos adquiridos y reduciéndonos a ideas sencillas que cada cual puede fácilmente entender, empezaremos por decir, en general, que la respiración no es más que una combustión lenta de carbono e hidrógeno; que es parecida en todo a aquella que se efectúa en una lámpara, en una bujía encendida, y que, desde este punto de vista, los animales que respiran son verdaderos cuerpos combustibles que arden y se consumen.”

“En la respiración, como en la combustión, es el aire de la atmósfera, el que proporciona el oxígeno y el calórico; pero como la respiración es la sustancia misma del animal, es la sangre, quien proporciona el combustible, si los animales no reparan habitualmente, por los alimentos lo que pierden por la respiración, el aceite faltaría bien pronto en esta lámpara y el animal perecería, como una lámpara se apaga cuando le falta alimento.”

“... el papel de la respiración es el de extraer de la sangre una porción de carbono y de hidrógeno, y el de colocar en su lugar una porción de su calórico específico, que, durante la circulación, se distribuye con la sangre en todas las partes de la economía animal y mantiene esta temperatura aproximadamente constante que se observan en todos los animales que respiran.”

“Dijérase que esta analogía que existe entre la combustión y la respiración no había escapado a los poetas o más bien a los filósofos de la antigüedad, de quien ...la antorcha de Prometeo, no representa sólo una idea ingeniosa y poética, es la pintura fiel de las operaciones de la naturaleza por lo menos en los animales que respiran: se puede, pues, decir con los antiguos, que la antorcha de la vida se alumbraba en el momento en que el niño respira por primera vez, y no se apaga hasta su muerte.”

Da la impresión de que el trabajo científico alrededor de las conclusiones publicadas por Lavoisier (en relación con considerar a las formas de vida como combustiones lentas) no fue continuado por diversas razones como las siguientes: i) por contener ideas muy avanzadas para la época en que fueron publicadas; ya que implícitamente sus conclusiones destruyen en esencia las ideas religiosas cristianas preponderantes en Europa acerca de la creencia de que la vida humana tenía raíces divinas y no terrenales. ii). Por haber sido expresadas antes del surgimiento de la termodinámica propiamente dicha. iii). Por estar expresadas en términos de la concepción del calórico, la cual fue desplazada después de 1843 por la concepción del calor como una energía en tránsito debido a diferencias de temperatura, y el principio de conservación de la energía debidos a James Joule. iv). El marco teórico más adecuado para llevar a cabo dicho trabajo no se terminó de estructurar en lo fundamental sino hasta mediados del siglo XX, ni se terminó de aceptar que el fenómeno de la vida debiera enmarcarse en el campo de la termodinámica, hasta la aparición de un libro debido a Schrödinger [18], por un lado y por otro los trabajos de investigación diversos debidos a Prigogine [19-22].

El estudio científico del envejecimiento dio un paso más con el trabajo de Benjamin Gompertz, cuyo artículo de 1825 [23] exponía estadísticas demográficas de varios países, y revelaba que el predominio de muchas enfermedades crecía del mismo modo que la mortalidad. Observó que la muerte puede derivarse del azar por un lado, sin que haya una

disposición previa a la muerte o al deterioro corporal, y por el otro al mismo deterioro o una incapacidad creciente para resistirlo, es decir, el envejecimiento. Gompertz se interesó en confeccionar un modelo sobre la probabilidad de que una persona viva hasta una edad determinada si no le ocurre nada inesperado, sus importantes resultados mostraron que la mortalidad aumenta de manera exponencial a medida que crece la edad a partir del inicio de la vida.

Por el lado de Schrödinger tenemos que, desde su trabajo clásico publicado en 1944, quedó claro que la vida, y no sólo los sistemas no vivos como las máquinas térmicas cíclicas, obedecen la primera y la segunda ley de la termodinámica. Con relación al cuerpo humano él escribe, “Se requiere de energía (externa) para reponer no sólo la energía mecánica empleada en nuestros movimientos corporales, sino también el calor que expulsamos continuamente al medio.” En cuanto a Prigogine, de 1945 a 1971 desarrolló su teoría, y sabemos que en los trabajos antes mencionados se muestra el resultado principal al cual llegó para condiciones suficientemente lejos del equilibrio: la formación de estructuras disipativas coherentes, las cuales aparecen como manifestaciones realmente inesperadas de procesos de ‘orden a partir del desorden’ lejos del equilibrio, las cuales ocurren de acuerdo con la segunda ley de la termodinámica; este resultado permite entender de manera sólida y científica cómo evolucionó la vida de estructuras auto-organizadas sencillas a estructuras cada vez más complejas y diversas.

1.2 Marco teórico.

Actualmente queda claro, que existen multitud de teorías (basadas en una monumental cantidad de minuciosos experimentos) para tratar de explicar el envejecimiento de los seres vivos, véase por ejemplo el libro “The Biology of Aging” (Observations & Principles), con su tercera edición de 2006, [24]. En este libro, entre otros, se mencionan: Alteración de proteínas, mutaciones somáticas, daño del ADN y reparación del ADN, radicales libres, acumulación de desechos, por desgaste y desgarré, mecanismos metabólicos, mecanismos genéticos, daño en las mitocondrias tanto en su estructura como en sus funciones, daño de los mecanismos de la división celular, teorías neuroendocrinas, inmunológicas, biológicas, etc.

Mientras que, por el lado de la físico-química, el trabajo de Gladyshev [25] estudia la ontogénesis (o morfogénesis) y la epigenética (el estudio de los factores genéticos externos a los genes) de los seres vivos a través del cambio en la estructura supramolecular de los componentes corporales, lo que produce una variación en la energía libre de Gibbs para la formación de los mismos, produciendo cambios que desembocan el envejecimiento. Por otro lado, Nieto-Villar y colaboradores [26] estudian los procesos del envejecimiento desde el punto de vista de los sistemas dinámicos no lineales aplicados a la producción de entropía de reacciones químicas presentes en el cuerpo de los seres vivos. Otro trabajo en el área de la biomatemática, desarrollado por Lipsitz y Goldberger [27], considera la pérdida de complejidad espacial y temporal de las estructuras y los procesos corporales de los seres vivos, así como entre sus interacciones, para monitorear el envejecimiento fisiológico, lo que se refleja en la dinámica corporal de adaptación al estrés, producido por el envejecimiento.

Excepto estos pocos trabajos, que buscan describir el envejecimiento en marcos que no van a los fundamentos de la termodinámica, no se conoce ningún intento de hacerlo; salvo el trabajo de Montemayor Aldrete et al. [28], publicado a fines del año 2014 y el cual ha permitido abordar y resolver ciertos problemas básicos correspondientes al envejecimiento de los seres humanos. Es notable observar que en el trabajo de Nieto-Villar y colaboradores [26], se muestra en su figura 1, un comportamiento en la tasa de producción de entropía promedio muy similar a lo descrito por la teoría desarrollada por Montemayor Aldrete y colaboradores [28] en la etapa de envejecimiento de los seres humanos, véase el capítulo 3 de éste trabajo de tesis.

En el marco de la termodinámica irreversible no lineal utilizado por Montemayor Aldrete et al., y mediante el desarrollo de una teoría de rapidez de disipación promedio para estructuras disipativas las cuales operan mediante la realización de ciclos funcionales, se concluyó que los sistemas generan necesariamente una cantidad finita de entropía específica máxima Δs_i (característica de cada sistema) y, que, por tanto, en operación continua duran una cantidad máxima limitada de tiempo t_{fi} . El análisis allí realizado permitió desarrollar una nueva teoría que describe los aspectos esenciales de los procesos de envejecimiento para cualquier tipo de sistema disipativo, sea vivo como no vivo.

La segunda ley de la termodinámica fue utilizada para explicar la duración finita de los estados estacionarios y simultáneamente, los procesos intrínsecos de pérdida progresiva de funcionalidad para sistemas disipativos no vivos, y la pérdida progresiva de funciones orgánicas en los sistemas disipativos vivos. Algunos de estos resultados teóricos obtenidos muestran de manera directa que, en primera aproximación, todo tipo de sistema disipativo tiene un máximo tiempo de operación continua inversamente proporcional a la función disipativa de Rayleigh del sistema ϕ_S , y directamente proporcional a su energía específica disipada K_S , ambas características específicas de cada tipo de sistema disipativo. Esta ecuación permitió mostrar de manera directa y cuantitativamente porqué en promedio las mujeres viven más que los hombres, donde el error entre valores teóricos y experimentales no fue mayor al 2.5%. Además, la definición de una nueva variable física macroscópica relacionada al estado estacionario de producción de entropía, la funcionalidad fraccional remanente $\Pi_{re}(t)$, permitió describir el decaimiento lineal exhibido experimentalmente por muchas funciones fisiológicas humanas en función del tiempo.

En este trabajo de tesis, dentro del marco teórico ya mencionado, se estudiarán dos sistemas biológicos disipativos los cuales son importantes para entender de manera más profunda el envejecimiento de los seres humanos: La levadura de cerveza *Saccharomyces cerevisiae* y el nematodo *Caenorhabditis elegans*.

Nota: El posterior desarrollo y aplicación de la teoría aquí utilizada, puede ayudar no solo en cuanto al estudio del envejecimiento de seres vivos; sino coadyuvar en el estudio del desgaste de sistemas disipativos que utilizan minerales y elementos escasos en un mundo de tamaño y recursos finitos, con la intención de aprender cómo utilizar más eficientemente dichos recursos. Por considerar de interés general la argumentación en relación a esta última afirmación, me permitiré añadir un material el cual corresponde al libro “Energéticos y la Supervivencia de la Humanidad (Última Llamada)” ver referencia [29].

Anexo.

De acuerdo con el profesor Bulent Gokay [30], la estabilidad del sistema económico capitalista, que se basa en una expansión o crecimiento exponencial, requiere que más y

más materiales naturales sean transformados y consumidos en forma de mercancías en un ciclo sin fin. Ello no sólo desperdicia muchos recursos, sino que desperdicia las fuentes energéticas y minerales a un paso actualmente imposible de sostener.

Sabemos que en la mayoría de los países del mundo quienes dictan los aspectos principales de la política económica se guían por la escuela económica neoliberal. De acuerdo con Richard O'Rourke [31], director de la Asociación para el Estudio del Pico del Petróleo (en inglés Association for the Study of Peak Oil) en Irlanda, “esa escuela de pensamiento desafía las leyes de la física y cree que el crecimiento infinito en un planeta finito no sólo es posible sino deseable. Y nos han adoctrinado en la creencia de que el crecimiento económico es la única cura o panacea para todos los males de la humanidad. Más insidiosamente nos ha encerrado en el paradigma económico de que sólo tendremos una economía estable mientras continuemos creciendo, como si fuéramos un trompo que cabeceara cuando reduce su velocidad; que su modelo no tiene consistencia a largo plazo lo muestra el hecho de que no hayan predicho la actual crisis económica mundial que estalló en el año 2008, y que no sepan cómo resolverla”...

De acuerdo con Karl Marx, lo que determina en última instancia el desarrollo de los fenómenos políticos, sociales y humanos en el planeta Tierra, es la economía. Un país guerrero y militarista, con una economía poderosa, puede hacer muchas cosas que los países débiles no pueden, por ejemplo, construir misiles, drones y superbombarderos para agredir y someter a otros, desde muy lejos, sin que el agredido pueda defenderse a sí mismo o a sus recursos valiosos. Tenemos el caso de Irak, que fue destruido por una coalición liderada por el Imperio Yanqui desde el aire y regresado a la Edad de Piedra en menos de una semana, para apropiarse de su petróleo con la excusa menos creíble posible. Una fuente fundamental de poder es, pues, la economía de un país, y si tenemos enemigos poderosos cerca de nosotros es necesario saber si su fuerza económica está estancada, decreciendo o aumentando. Además, es necesario saber cuáles son las fuerzas que cambian su curso para pronosticar su evolución en el futuro y, de ser necesario, prepararnos para cambiar su trayectoria o la nuestra en beneficio de la especie humana.

En la civilización actual, la ganancia es el motor de la actividad económica. La ecuación básica que gobierna la economía práctica del capitalismo, del neoliberalismo o del

socialismo actual (es la ecuación que utilizan con nosotros los bancos en todas sus transacciones) viene dada por:

$$\frac{dP}{dt} = \alpha P \quad (1.1),$$

donde P es, por ejemplo, el capital o cantidad de dinero que pedimos prestado a un banco a plazo fijo (un año, 36 meses, etc.), y por el cual pagamos intereses, $\frac{dP}{dt}$, el cuál es el incremento del capital en ese tiempo, o la ganancia del banco en ese tiempo por nuestro préstamo; y por supuesto α es el porcentaje de interés, o tasa de ganancia que nos exige el banco al hacernos el préstamo.

La ecuación anterior, la cual aporta una curva de crecimiento exponencial, también ha servido para describir de manera aproximada la evolución a largo plazo tanto del crecimiento poblacional humano en la Tierra, como de la producción económica mundial. Por ejemplo, esta ecuación describe bastante bien el uso de los energéticos o del agua por la humanidad a lo largo de más de 250 años; además, es una buena aproximación cuando estamos lejos de haber llegado a las fronteras de un sistema de tamaño finito, como lo es el planeta Tierra. También sirve para describir el aumento día a día del peso de un feto humano dentro del vientre materno: crecimiento exponencial. Este tipo de crecimiento a ritmo constante se interrumpe cuando el feto topa con las paredes del útero y es expulsado. ¡Nacemos! ¡Si siguiera creciendo así, a los dos años ocho meses de nacido llegaría a ocupar el espacio que existe entre la Tierra y el Sol que es de 150 millones de kilómetros!

Todos sabemos que, aunque el agua dulce o potable es un recurso que se renueva diariamente sobre el planeta, mediante la acción de la luz solar sobre los mares, resulta que la cantidad anual de agua dulce aprovechable es finita. Aumentar la disponibilidad de este recurso por encima de su límite físico natural implica que la especie humana deberá incrementar el uso de energía para obtenerla. ¿Por qué ocurre esto? Porque estamos llegando a los límites de producción de agua dulce del ecosistema llamado Tierra y, cuando esto sucede, entonces ya no se obedece la ecuación anterior. Llegará el momento en que aún con un incremento en el uso de energía y de inversiones, ya no podamos construir más presas y ocurrirá que las pérdidas por evaporación y/o por filtración hacia el subsuelo

limitarán el incremento en el consumo de agua. Para este tipo de situaciones la ecuación correcta para describir el sistema será:

$$\frac{dP}{dt} = \alpha P - \beta f(P) \quad (1.2)$$

donde el término negativo, $\beta f(P)$ corresponde a lo que la naturaleza requiere de la especie humana para seguir trabajando de manera igual sin límite en el tiempo. Cuando los dos términos de la derecha en la ecuación anterior se equilibren habremos llegado al límite superior en nuestro consumo total anual de agua dulce en el mundo. Pero esto no sólo pasa con el agua dulce, de manera similar ocurrirá con cualquier otro recurso o mercancía que use o produzca la humanidad, y con su misma población. ¡Todo crecimiento tiene sus límites!

Y entre más complejo es un sistema productivo como una empresa de alta tecnología o uno de represas, más fácil es que diferentes partes y componentes del mismo envejecan, se descompongan y debamos darles mantenimiento; lo que reduce paulatinamente la tasa global de ganancia promedio del Sistema Capitalista Mundial, hasta que con el desarrollo de las fuerzas productivas en el planeta, eventualmente se llegará a una situación en la cual la tasa de ganancia total de toda la esfera productiva de la humanidad sea cero. Es evidente para cualquiera que conozca un poco de historia, que ninguna clase se retira del poder por voluntad propia, así que se abre una época de inestabilidad planetaria en asuntos económicos políticos y sociales. Llegada la situación, en la cual la tasa de ganancia sea cero, lo que se produzca será para reemplazar lo que se desgaste en el ciclo económico previo, y los únicos cambios que vendrán después ocurrirán por la vía de la ciencia y la tecnología. Lo anterior, implica la caída por quiebre económico del sistema capitalista neoliberal. Esta es la manera en que se alcanzará una economía sustentable en un mundo de tamaño finito, no existe otra forma. Para sobrevivir como los 7,300 millones de seres que formamos la humanidad actual en un plano de igualdad y justicia, será necesario impulsar globalmente, en armonía con los ecosistemas planetarios, la propuesta económico-política del humanismo científicamente sustentable, o como Marx lo denominó, Comunismo Científico.

Los profesionistas, científicos, técnicos, sabios humanistas y políticos se enfrentan al creciente dilema de apoyar con sus talentos la sustentabilidad científico-humanista de la vida en el planeta o ponerlos al servicio del capitalismo que promueve el proyecto mundial del consumismo que busca no sólo convertir a todo ser humano en consumidor insaciable, sino transformar todo lo que esté al alcance, sea salud, cultura, educación y ecosistemas, en mercancías accesibles sólo para quienes puedan pagar por ellas. En otras palabras, tendrán que escoger entre trabajar por una Civilización con la vida planetaria como centro, y otra caduca y moribunda que aspira a mantener la máxima ganancia a toda costa en beneficio de unos cuantos, poniendo en grave riesgo la vida de la humanidad y de los ecosistemas aún existentes.

Bibliografía.

- [1]. “Behavioural reactions of elephants towards a dying and deceased matriarch” Iain Douglas-Hamilton, Shivani Bhalla, George Wittemyer, Fritz Vollrath. *Applied Animal Behaviour Science* 100 (2006) 87–102.
- [2]. “Pan thanatology” James R. Anderson, Alasdair Gillies, and Louise C. Lock. *Current Biology*, Volume 20, Issue 8, 27 April 2010, Pages R349-R351.
- [3]. “Comparative thanatology” James R. Anderson. *Current Biology*, Volume 26, Issue 13, 2016, pp. R553-R556.
- [4]. “Behavioral responses to injury and death in wild Barbary macaques (*Macaca sylvanus*)” Liz AD Campbell, Patrick J Tkaczynski, Mohamed Mouna, Mohamed Qarro, James Waterman, Bonaventura Majolo. *Primates*, July 2016, Volume 57, Issue 3, pp 309–315.
- [5]. “Ritualized Behavior in the Middle Stone Age: Evidence from Rhino Cave, Tsodilo Hills, Botswana” Sheila Coulson, Sigrid Staurset, Nick Walker. *PaleoAnthropology* 2011: 18–61. doi:10.4207/PA.2011.ART42
- [6]. “World's Oldest Ritual Discovered -- Worshipped The Python 70,000 Years Ago” November 30, 2006, con información del Consejo de Investigación de Noruega.
<https://www.sciencedaily.com/releases/2006/11/061130081347.htm>

- [7]. “Shanidar IV, a Neanderthal Flower Burial in Northern Iraq” Ralph S. Solecki
Science, 28 Nov 1975: Vol. 190, Issue 4217, pp. 880-881. DOI:
 10.1126/science.190.4217.880
- [8]. What does it mean to be human? Smithsonian, National Museum of Natural History
<http://humanorigins.si.edu/evidence/human-fossils/fossils/shanidar-1>
- [9]. “Evolution of the Human Capacity: The Symbolic Evidence” Alexander Marshack.
Yearbook of Physical Anthropology 32, 1-34 (1989).
- [10] “Envejecer en el antiguo Egipto. Una perspectiva médica, farmacéutica y cultural”
 Cardona-Arenas, Beatriz. Tesis doctoral. Univesitat Autònoma de Barcelona, 2013.
- [11]. Génesis <https://www.bibliacatolica.com.br/es/la-biblia-de-jerusalen/genesis/>
- [12] GILLEARD, C. (2015). Ageing and the Galenic tradition: A brief overview. *Ageing and Society*, 35(3), 489-511. doi:10.1017/S0144686X13000834
- [13].“ De la Naturaleza de las Cosas” por Tito Lucrecio Caro. (Título original de la Obra DE RERUM NATURA). Ediciones Cátedra, 2016. Juan Ignacio Luca de Tena, 15.28027 Madrid. ISBN.: 978-84-376-0413-8
- [14] “A treatise on the Canon of medicine by Avicenna”, Avicenna. AMS Press, New York, 1973. ISBN: 0-404-11231-5
- [15] “The historie of life and death With observations naturall and experimentall for the prolonging of life.” Bacon, Francis. London: Printed by I. Okes, for Humphrey Mosley, at the Princes Armes in Pauls Church-Yard, 1638. Versión electrónica:
<https://quod.lib.umich.edu/cgi/t/text/text-idx?c=eebo;idno=A01446.0001.001>
- [16] Stambler, Iliia. "Has aging ever been considered healthy?." *Frontiers in genetics* 6 (2015).
- [17]. “Memorias sobre la respiración y la transpiración de los animales”. A. L. Lavoisier. Versión Castellana por Juan Pablo Dórs, Imp. Ciudad Lineal, Madrid, 1929.
- [18]. Schrödinger, E. (1992) *What Is Life? With Mind and Matter and Autobiographical Sketches*. Cambridge University Press, Cambridge.
<http://dx.doi.org/10.1017/CBO9781139644129>
- [19]. Prigogine, I. (1945) *Etude thermodynamique des phénomènes irréversibles*. Thèse d'agrégation présentée en 1945 à l'Université Libre de Bruxelles. Desoer, Liège, 1947. Académie Royale de Belgique. *Bulletin de la Classe des Sciences*, 31, 600.

- [20] Prigogine, I. (1969) Structure, Dissipation and Life. Theoretical Physics and Biology, Versailles, 1967. North-Holland Publ. Company, Amsterdam.
- [21] Glansdorff, P. and Prigogine I. (1971) Structure, Stabilité et Fluctuations, Masson, Paris. Thermodynamic Theory of Structure Stability and Fluctuations. Wiley and Sons, London.
- [22] The Nobel Prize in Chemistry (1977) Ilya Prigogine. Award Ceremony Speech. Presentation Speech by Professor Stig Claesson of the Royal Academy of Sciences. (Translation from the Swedish Text)
- [23] Gompertz, Benjamin. "On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies." Philosophical transactions of the Royal Society of London 115 (1825): 513-583.
- [24]. "The Biology of Aging (Observations & Principles)" By Robert Arking. Third Edition. Oxford University Press, 2006. 198 Madison Avenue, New York, New York 10016. ISBN-13 978-0-19-516739-9, ISBN 0-19-516739-2.
- [25] Gladyshev, G. P. (2015). Thermodynamics of Aging and Heredity. Natural Science, 7(05), 270.
- [26] Nieto-Villar, S J.M., Rieumont, J., Quintana, R., Miquel, J., Thermodynamic approach to the aging process of biological systems. Revista CENIC. Ciencias Químicas [en línea] 2003, 34 (Septiembre-Diciembre): Disponible en:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181626024006>> ISSN 1015-8553
- [27] Lipsitz, L. A., & Goldberger, A. L. (1992). Loss of 'complexity' and aging: Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *Jama*, 267(13), 1806-1809.
- [28]. "Second Law of Thermodynamics Formalism Applied to Finite Duration through Cycles of Living Dissipative Systems" Jorge Antonio Montemayor-Aldrete, Pablo Ugalde-Vélez, Marcelo Del Castillo-Mussot, Gerardo Jorge Vázquez, Ernesto Federico Montemayor-Varela. *Advances in Aging Research*, 2014, 3, 368-379 Published Online November 2014 in SciRes. <http://www.scirp.org/journal/aar>
<http://dx.doi.org/10.4236/aar.2014.35047>
- [29]. "Energéticos y la Supervivencia de la Humanidad (Última Llamada)" Jorge A. Montemayor Aldrete, Pablo Ugalde Vélez, Marcelo del Castillo Mussot y Fidel Cruz Peregrino. 2015. Ediciones Mexicanos Unidos, México, D.F.

[30]. "Past peak oil - life after cheap fossil fuels", by Professor Bulent Gokay, of International Relations at Keele University, in the UK. 04 August 2011.

www.publicserviceeurope.com/article/705/past-peak-oil-life-after-cheap-fossil-fuels

[31]. "Ignoring peak oil and scarcity - political myopia?" por Richard O'Rourke, quien es director de Association for the Study of Peak Oil, en Irlanda. September 2011.

www.publicserviceeurope.com/article/785/ignoring-peak-oil-and-scarcity politicalmyopia

Capítulo 2.

Un Breve Resumen de la Termodinámica de Procesos Irreversibles.

2.1 Consideraciones generales.

La Termodinámica de Procesos Irreversibles, en principio, nos permite analizar distintos tipos de sistemas: complejos, fuera de equilibrio, abiertos y disipativos, los cuales en general presentan una gran cantidad de procesos o fenómenos diversos que interactúan entre sí. Por ejemplo, una célula, el cuerpo humano, agroecosistemas, una red eléctrica o hidráulica, los sistemas planetarios, etc.

2.2 Conservación de masa.

Desde los trabajos experimentales clásicos de Lavoisier, sabemos que la materia total de un sistema se conserva durante la ocurrencia de reacciones químicas; y que así mismo la cantidad de materia de cada especie atómica durante la misma también se conserva.

2.2.1 Conservación de masa en sistemas cerrados

Para un sistema cerrado, el cual contiene n componentes químicos y en el cual ocurren r reacciones químicas, el cambio en la masa de la γ –ésima componente está dado por,

$$dm_{\gamma} = M_{\gamma} \sum_{\rho=1}^r \nu_{\gamma\rho} d\xi_{\rho} = 0 \quad (2.1),$$

donde $\nu_{\gamma\rho}$ es el coeficiente estequiométrico de la reacción (con signo positivo para los productos y signo negativo para los reactivos), M_{γ} es la masa molar de la γ –ésima

componente y $d\xi_\gamma$ es el grado de avance de la ρ –ésima reacción. Para la masa total se cumple,

$$dm = \sum_{\gamma=1}^n dm_\gamma = 0 \quad (2.2),$$

donde dm es el cambio total en la masa del sistema.

De la ecuación (2.1) tenemos que el conjunto de ecuaciones estequiométricas está dado por:

$$\sum_{\rho=1}^r \nu_{\gamma\rho} d\xi_\rho = 0 \quad (2.3).$$

2.2.2 Conservación de masa en sistemas abiertos.

Para un sistema abierto, en el cual ocurren reacciones con n componentes químicos, el cambio en la γ –ésima componente dm_γ , se expresa como la suma del cambio debido al intercambio de materia con el exterior, $d_e m_\gamma$, y el cambio debido a las r reacciones ocurridas dentro del sistema, es decir,

$$dm_\gamma = d_e m_\gamma + d_i m_\gamma = d_e m_\gamma + M_\gamma \sum_{\rho=1}^r \nu_{\gamma\rho} d\xi_\rho \quad (2.4).$$

Por conservación de masa, tenemos que el cambio en la masa total del sistema es igual al cambio de masa debido a un intercambio de materia con el exterior,

$$dm = d_e m \quad (2.5).$$

En general, lo correspondiente a la ecuación anterior es aplicable también a cualquier propiedad extensiva del sistema abierto.

2.3 Conservación de Energía (Primera ley de la Termodinámica).

En un sistema termodinámico se puede escoger un conjunto de variables independientes, con las cuales se puede caracterizar el estado del mismo. Y así una función que pueda expresarse en términos de estas variables se le conoce como función de estado. La primera ley de la termodinámica postula la existencia de una función de estado, llamada la energía U , la cual permite caracterizar la energía interna del sistema.

2.3.1 Conservación de energía para sistemas cerrados.

En un sistema cerrado con volumen V , en el que solo tenemos intercambio de energía con el exterior, el sistema puede hacer trabajo mecánico sobre los alrededores y viceversa. Si una presión, P actúa sobre la superficie del sistema o de los alrededores, entonces el cambio temporal de la energía interna del sistema U , puede expresarse como la diferencia entre el flujo de energía calorífica proporcionada a, o por el sistema, dQ y el flujo de energía mecánica liberada o ejercida por el sistema, PdV con lo cual el cambio en la energía interna dU viene dada por:

$$dU = dQ - PdV \quad (2.6).$$

Si se toma en cuenta que un sistema cerrado tiene cambios internos, caracterizados por la variable ξ , y además tenemos como variables independientes el volumen V , la temperatura absoluta T y el número de moles (n_1, n_2, \dots, n_c), entonces es claro que la función energía interna U puede expresarse como $U = U(T, V, \xi)$ y la diferencial total para U es:

$$dU = \left(\frac{\partial U}{\partial V}\right)_{T, \xi} dV + \left(\frac{\partial U}{\partial T}\right)_{V, \xi} dT + \left(\frac{\partial U}{\partial \xi}\right)_{T, V} d\xi \quad (2.7),$$

si introducimos la función de estado llamada Entalpía, $H \equiv U + PV$, entonces la ecuación de conservación de energía puede reescribirse como,

$$dH = dQ + VdP \quad (2.8),$$

de donde vemos que para un proceso isobárico ($P = constante$), la variación de la Entalpía es igual a la cantidad de calor absorbida por el sistema.

Desarrollando la diferencial de H , en función de las variables (P, T, ξ) se obtiene,

$$dH = \left(\frac{\partial H}{\partial T}\right)_{P,\xi} dT + \left(\frac{\partial H}{\partial P}\right)_{T,\xi} dP + \left(\frac{\partial H}{\partial \xi}\right)_{T,P} d\xi \quad (2.9),$$

donde,

$$\left(\frac{\partial H}{\partial T}\right)_{P,\xi} = C_{P,\xi}; \quad \left(\frac{\partial H}{\partial P}\right)_{T,\xi} = h_{T,\xi} + V; \quad \left(\frac{\partial H}{\partial \xi}\right)_{T,P} = -r_{T,P} \quad (2.10).$$

2.3.2 Conservación de energía para sistemas abiertos.

En un sistema abierto, hay intercambio con el exterior tanto de energía como de materia, por lo cual dQ se reemplaza por un término más general $d\phi$ que corresponde al flujo de energía durante un intervalo de tiempo dt , debido a la transferencia de calor e intercambio de materia. Por lo que la primera ley de la termodinámica para sistemas abiertos puede escribirse como sigue,

$$dU = d\phi - PdV \quad (2.11),$$

así el cambio en la entalpía, para un sistema abierto queda definido como,

$$dH = d\phi + VdP \quad (2.12).$$

2.4 Producción de Entropía (Segunda Ley de la Termodinámica).

En general decimos que un proceso es reversible si las ecuaciones que lo describen son invariantes ante la transformación de inversión de signo en el tiempo. Si no ocurre lo anterior entonces estamos tratando con un proceso irreversible. De manera general podemos afirmar que todos los procesos biológicos y fisicoquímicos, tales como difusión de materia, transporte de iones a través de membranas celulares, respiración, combustión etc., son procesos irreversibles. Para describir los aspectos termodinámicos básicos de un sistema sujeto a procesos irreversibles es fundamental trabajar con la función Entropía, S , la cual es una variable termodinámica extensiva.

En general, el cambio en la entropía total dS de un sistema abierto se expresa como la suma del cambio en la entropía debido a un intercambio de energía y materia con el exterior $d_e S$, y el cambio en la producción interna de entropía $d_i S$, debida a procesos disipativos que ocurren internamente en el sistema,

$$dS = d_e S + d_i S \quad (2.13),$$

por su origen disipativo el término $d_i S$ sólo puede ser mayor o igual a cero. Cuando $d_i S$ es igual a cero el proceso por el que atravesó el sistema es reversible. Si el término $d_i S > 0$, entonces el proceso es irreversible, por cuanto debido a la disipación de energía el estado final del sistema es distinto al estado inicial.

Para un sistema aislado la ecuación (2.13), se reduce a,

$$dS = d_e S + d_i S = d_i S \geq 0 \quad (2.14).$$

2.4.1 Generación de entropía para un sistema cerrado de una componente.

La generación de entropía para un sistema cerrado de una componente se expresa como,

$$dS = \frac{dQ}{T} \quad (2.15),$$

mediante el uso de la primera ley según la ecuación (2.6), la ecuación anterior se puede escribir de la siguiente manera,

$$dS = \frac{dU + PdV}{T} \quad (2.16).$$

2.4.2 Generación de entropía en sistemas abiertos, sin ocurrencia de reacciones químicas entre sus componentes.

Si en un sistema abierto por el hecho de que intercambia materia con el exterior ocurre un cambio en el número de moles (n_1, n_2, \dots, n_c), de las componentes químicas del sistema (aún sin la presencia de reacciones químicas), la rapidez de producción de entropía del sistema se expresa de la siguiente manera,

$$\frac{dS}{dt} = \frac{1}{T} \frac{dU}{dt} + \frac{P}{T} \frac{dV}{dt} - \sum_{\gamma} \frac{\mu_{\gamma}}{T} * \frac{d n_{\gamma}}{dt} \quad (2.17),$$

donde μ_{γ} es el potencial químico y está definido por:

$$\mu_{\gamma} \equiv -T \left(\frac{\partial S}{\partial n_{\gamma}} \right)_{U, V, n'_{\gamma}} = -T \left(\frac{\partial U}{\partial n_{\gamma}} \right)_{S, V, n'_{\gamma}} = -T \left(\frac{\partial G}{\partial n_{\gamma}} \right)_{T, P, n'_{\gamma}} \quad (2.18),$$

donde n'_{γ} denota todos los números de moles (n_1, n_2, \dots, n_c), con excepción del n_{γ} , y donde G es la función de Gibbs.

2.4.3 Potencial químico.

Las condiciones de equilibrio para cada componente químico existente dentro de un sistema termodinámico, establecen una determinada cantidad de energía libre por mol. Así el cambio en la energía del sistema producido por el cambio de *una* componente es proporcional al cambio en la masa de *dicha* componente química. En general, el potencial

químico de una componente i , μ_i en $\left[\frac{\text{Joule}}{\text{mol}}\right]$ puede ser calculado de manera aproximada a partir de su concentración c_i o de su actividad química a_i mediante el uso de la siguiente expresión,

$$\mu_i = \mu_i^* + RT \ln(a_i), \quad a_i = f_i * c_i, \quad (2.19),$$

donde μ_i^* es el potencial químico en equilibrio, R es la constante universal de los gases, f_i es el coeficiente de actividad. En soluciones ideales, $f_i = 1$, lo cual corresponde a la situación cuando la actividad de la sustancia disuelta es igual a su concentración c_i .

2.4.4 Producción de entropía en sistemas cerrados cuando existen reacciones químicas entre sus componentes.

Cuando en los sistemas cerrados se llevan a cabo reacciones químicas entre sus componentes, la producción de entropía para una reacción está dada por,

$$dS = \frac{dQ}{T} + A * \frac{d\xi}{T} \quad (2.20),$$

donde A es la afinidad química de la reacción, la cual queda relacionada con los potenciales químicos que intervienen en la reacción de la siguiente manera,

$$A \equiv - \sum_{\mu} \nu_{\gamma} * \mu_{\gamma} \quad (2.21).$$

Al comparar la ecuación (2.13) con la ecuación (2.20), tenemos que el cambio en la producción interna y externa de entropía viene dado por,

$$d_i S = A * \frac{d\xi}{T} \geq 0, \quad y \quad d_e S = \frac{dQ}{T} \quad (2.22).$$

Cuando los potenciales químicos μ_γ de las γ componentes se igualan, entonces se alcanza el equilibrio termodinámico es decir $A = 0$, lo cual indica que el flujo neto es cero.

Si el análisis anterior para un sistema cerrado se generaliza para el caso de una serie de r – reacciones en su interior, entonces la producción interna de entropía queda dada según,

$$d_i S = \frac{1}{T} * \sum_{\rho}^r A_{\rho} d\xi_{\rho} \quad (2.23),$$

donde A_{ρ} es la afinidad de la r – ésima reacción, de forma que,

$$A_{\rho} \equiv - \sum_{\gamma}^r \nu_{\gamma\rho} \mu_{\gamma} \quad (2.24).$$

Así la rapidez de producción interna de entropía del sistema donde ocurren r reacciones químicas se escribe como,

$$\frac{d_i S}{dt} = \frac{1}{T} * \sum_{\rho}^r A_{\rho} \nu_{\rho} \quad (2.25),$$

donde se ha definido a $\nu_{\rho} \equiv \frac{d\xi_{\rho}}{dt}$.

De la ecuación anterior, se puede deducir que la rapidez de producción de entropía originada dentro del sistema es igual a la suma de la rapidez de producción individual de entropía de cada una de las reacciones químicas que se llevan a cabo.

De la ecuación (2.25) se puede observar que para reacciones simultáneas puede suceder que $A_1 \nu_1 < 0$ y $A_2 \nu_2 > 0$, siempre que su suma sea mayor que cero.

Las rapideces de las reacciones $\nu_{\rho} \equiv \frac{d\xi_{\rho}}{dt}$ (tasa de reacción) y las afinidades A_{ρ} (fuerzas químicas) están relacionadas con las rapideces de activación (construcción de estructuras moleculares nuevas), \vec{v} , y con las rapideces de desactivación (destrucción de las estructuras que son productos de la reacción química), \vec{v} , a través de las siguientes relaciones:

$$v_\rho = (\vec{v}_\rho - \tilde{v}_\rho) \quad (2.26),$$

$$A_\rho = RT \ln \left(\frac{\vec{v}_\rho}{\tilde{v}_\rho} \right) \quad (2.27),$$

con,

$$\vec{v}_\rho = \vec{k}_\rho \left(x_{\rho 1}^{v_{\rho 1}} * \dots * x_{\rho i}^{v_{\rho i}} \right) \quad \text{y} \quad \tilde{v}_\rho = \tilde{k}_\rho \left(x_{\rho 1}^{v_{\rho 1}} * \dots * x_{\rho p}^{v_{\rho p}} \right) \quad (2.28),$$

donde \vec{k}_ρ y \tilde{k}_ρ son las constantes de activación y desactivación respectivamente, $R = 8.314510 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$, $(x_{\rho 1}^{v_{\rho 1}} * \dots * x_{\rho i}^{v_{\rho i}})$ es el producto de los componentes químicos que son ingredientes elevados a su coeficiente estequiométrico en la ρ –ésima reacción, $(x_{\rho 1}^{v_{\rho 1}} * \dots * x_{\rho p}^{v_{\rho p}})$ es el producto de los componentes químicos que son productos elevados a su coeficiente estequiométrico en la ρ –ésima reacción.

Las constantes de activación o de desactivación, según Arrhenius, son de la forma $k = k_0 \exp\left[\frac{-E_a}{RT}\right]$, donde E_a es conocida como la energía de activación de la reacción. Pero en lo general la energía de activación está dada por,

$$k = \kappa \left(\frac{k_B T}{h} \right) e^{-(\Delta G/RT)} \quad (2.29),$$

donde, $k_B = 1.3806568 * 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$ es la constante de Boltzmann, $h = 6.6260755 * 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$ es la constante de Planck, ΔG es la energía libre de Gibbs, y κ es un término pequeño del orden de 1, característico de cada reacción. Con el uso de las ecuaciones (2.27) y (2.26) podemos expresar la rapidez de la ρ –ésima reacción como,

$$v_\rho = \vec{v}_\rho [1 - e^{-(A_\rho/RT)}] \quad (2.30).$$

La aproximación de la ecuación anterior para el caso de $\frac{A_\rho}{RT} \ll 1$, viene dada por,

$$v_\rho = \sum_j L_{\rho j} \frac{A_j}{T}, \quad \text{con} \quad L_{\rho j} = \frac{\vec{v}_{\rho,eq}}{R} \quad (2.31),$$

donde $\vec{v}_{\rho,eq}$ es el porcentaje directo de reacción, cerca del equilibrio, de la ρ –ésima reacción.

2.4.5. Producción de Entropía para sistemas abiertos con reacciones químicas en su interior.

La rapidez de producción de entropía para un sistema abierto, dentro del cual ocurren reacciones químicas, está dado por,

$$\frac{dS}{dt} = \frac{1}{T} * \frac{d\phi}{dt} - \sum_\gamma \frac{\mu_\gamma}{T} * \frac{dn_\gamma}{dt} + \frac{1}{T} * \sum_\rho A_\rho v_\rho \quad (2.32).$$

Para sistemas continuos en los cuales las variables intensivas como T, P, A no solo dependen del tiempo sino también de las coordenadas espaciales, existe la termodinámica de procesos extendida, la cual contiene los mismos principios físicos que la termodinámica de procesos irreversibles, con matemáticas más elaboradas. Por cuanto en primera aproximación no es necesario para el desarrollo de este trabajo, no se realizará una síntesis de la termodinámica extendida.

Por otro lado, existe otro tipo de sistemas que involucran procesos en los cuales los grados de libertad de las moléculas (tales como, por ejemplo: deformación por flujo, distintas orientaciones respecto a campos eléctricos, etc.) tienen valores continuos, para ellos el cambio de entropía viene dado por:

$$dS = \frac{dE}{T} + \frac{P}{T} dV - \int \mu(\gamma) \frac{\partial n(\gamma)}{\partial t} * d\gamma \quad (2.33).$$

2.4.6. Consideraciones generales sobre la producción de entropía y los procesos irreversibles.

La rapidez de producción de entropía de un sistema puede ser escrita como la suma de los productos de las fuerzas generalizadas (o afinidades) y los correspondientes flujos generalizados de los procesos irreversibles que ocurren dentro del sistema, de tal suerte que sus unidades correspondan a entropía por unidad de tiempo. En una primera aproximación podemos entender de manera simple el significado físico de la rapidez de producción de entropía considerando un sistema mecánico sencillo sobre el cual actúa una fuerza constante \vec{F} , la cual en estado estacionario produce un flujo \vec{J} , donde la velocidad de dicho flujo es \vec{v} , cuyas unidades, recordemos son $[\frac{m}{s}]$ para la velocidad y $[\frac{kg*m}{s^2}]$ para la fuerza; por lo cual las unidades del producto de la fuerza por la velocidad tiene unidades de potencia, en este caso disipada $[(\frac{Joules}{s}) = Watt]$ y su división por T nos aporta la rapidez de producción de entropía por el sistema.

Si denotamos a los flujos generalizados como J_k , y a las fuerzas generalizadas como X_k , entonces la rapidez de producción de entropía interna del sistema puede escribirse como sigue,

$$\frac{d_i S}{dt} = \sum_k^n J_k X_k > 0 \quad (2.34).$$

2.4.7. Las propiedades generales de la rapidez de producción de entropía.

1. Para entender mejor un proceso dado, a veces se requiere hacer una transformación de las afinidades X_k y flujos generalizados J_k , por un nuevo conjunto de afinidades X'_k dependientes linealmente de X_k , y un nuevo conjunto de flujos generalizados J'_k dependientes linealmente de J_k , tal que

$$\sum_k^n J_k X_k = \sum_k^n J'_k X'_k \quad (2.35).$$

2. Cuando la rapidez de producción de entropía es cero, el proceso irreversible alcanza el equilibrio termodinámico, y se cumple que

$$J_k = 0 \quad , y \quad X_k = 0 \quad (2.36).$$

3. Se puede considerar que en general muy cerca del equilibrio existen relaciones lineales entre los flujos y las fuerzas generalizadas (primer término de la ecuación (2.34) en un desarrollo en series de Taylor alrededor del estado de equilibrio), ejemplos de estas relaciones son las conocidas leyes fenomenológicas de Fick, Fourier, Ohm, etc. A estas relaciones las podemos escribir de forma general como,

$$J_i = \sum_j L_{ij} X_j \quad (2.37).$$

Los coeficientes L_{ij} son conocidos como coeficientes fenomenológicos. Ejemplos de L_{ii} , son los coeficientes de difusividad, de conducción térmica, de conductividad eléctrica, etc. También existen los coeficientes L_{ij} donde $i \neq j$ los cuales describen las interferencias o acoplamientos entre distintos fenómenos irreversibles j e i que ocurren simultáneamente en el mismo sistema. Una condición de reciprocidad que se cumple para los procesos irreversibles, dada por el teorema de Onsager es que, el flujo que corresponde al proceso i es influenciado por la afinidad X_j del proceso j , y entonces el flujo j es también influenciado por la afinidad X_i a través del mismo coeficiente fenomenológico, es decir $L_{ij} = L_{ji}$.

2.4.8 Entropía y probabilidad

En 1894, Boltzmann relacionó la entropía, S , de un sistema termodinámico con el grado de desorden microscópico del mismo, obteniendo la siguiente ecuación:

$$S = k_B \ln(W) \quad (2.38),$$

donde k_B es la constante de Boltzmann, y W es el parámetro que cuantifica el desorden específico del sistema como la probabilidad de que pueda existir en un estado dado relativo a todos los posibles estados en que puede existir. Debe destacarse que en la Ecuación (2.38) la probabilidad de la existencia del estado dado por W , es el parámetro fundamental o variable independiente la cual determina el valor de la entropía S del sistema. Es importante mencionar que W puede tener valores desde 1 hasta un valor máximo límite para cada sistema en función del máximo número de átomos y /o energía que cada sistema contenga.

En 1905, Einstein expresó la ecuación (2.38) en un contexto teórico un tanto distinto que permite averiguar cuál es la probabilidad W de que en un sistema aislado cerca del equilibrio experimente fluctuaciones en la entropía S , de magnitud $\Delta S(\alpha)$,

$$W = e^{(\Delta S(\alpha)/k_B)} \quad (2.39),$$

donde W es la probabilidad de que exista un estado macroscópico, α , (al cual corresponda una entropía $S(\alpha)$), dado por un conjunto de parámetros macroscópicos $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \dots, \lambda_n)$ compatibles con una energía específica, E , correspondiente al sistema aislado, con ΔS , como $\Delta S(\alpha) \equiv S(\alpha) - S_0$, donde S_0 es la entropía del sistema en el estado de equilibrio. Debe destacarse que en la Ecuación (2.39) el valor termodinámico de la entropía es el parámetro fundamental o variable independiente la cual determina la probabilidad de existencia de la fluctuación dada por W .

2.4.9 Estados estacionarios.

Cuando en un sistema disipativo, las variables que lo describen no dependen del tiempo se dice que el sistema se encuentra en un estado estacionario; dicho estado es sostenido por un flujo (externo al sistema) constante de energía libre capaz de realizar trabajo generalizado. Es claro que existe una diferencia fundamental respecto a los estados de equilibrio en los cuales las variables del sistema son constantes sin flujo neto alguno de energía libre hacia el sistema; mientras que los sistemas en estado estacionario requieren un

flujo externo de potencia para sostener su estructura disipativa, produciendo un ritmo constante de entropía.

2.4.10 Flujo de entropía en los estados estacionarios.

En los estados estacionarios, las variables son independientes del tiempo por lo tanto queda claro que la rapidez de producción de entropía del sistema debe ser compensado mediante un flujo negativo de entropía hacia el sistema, $\frac{d_e S}{dt}$, de manera que la rapidez de producción de entropía total del sistema sea cero:

$$\sigma_{TOT} \equiv \frac{dS_{TOT}}{dt} \equiv \frac{d_i S}{dt} + \frac{d_e S}{dt} = 0 \quad (2.40).$$

Como la rapidez de producción interna de entropía $\frac{d_i S}{dt}$ es siempre positiva, necesariamente se debe cumplir que:

$$\frac{d_e S}{dt} < 0 \quad (2.41).$$

De las ecuaciones anteriores, se deduce que los estados estacionarios no pueden ocurrir en sistemas aislados del exterior, dado que se requiere proporcionarle un flujo neto de nega-entropía el cual compense, exactamente y de manera local, el flujo de entropía producida en el interior del sistema debido a los procesos disipativos que ocurren en el interior del sistema y los cuales son los que soportan la estructura disipativa que constituye el estado estacionario. En otras palabras, los sistemas en estado estacionario requieren un flujo externo constante de potencia que realice el trabajo de sostener la estructura disipativa del sistema, al reponer el orden perdido por la producción de entropía dentro del sistema; garantizando que el cambio total de entropía del sistema sea cero, $\left(\frac{dS_{TOT}}{dt} = 0\right)$. Lo anterior requiere que la potencia externa aporte una rapidez de creación de estructura disipativa igual a la rapidez de destrucción de la misma.

Experimentalmente se encuentra una gran cantidad de sistemas que sostienen estados estacionarios de larga duración, tales como reacciones químicas, aleaciones metálicas sometidas a altos esfuerzos y temperaturas, resistencias eléctricas sometidas a altas densidades de corriente, organismos vivos de diversos tipos, etc.; sin embargo se observa que todos ellos, sin excepción alguna, eventualmente decaen con el tiempo y eventualmente se da lugar a las condiciones físicas para que los sistemas disipativos dejen de funcionar como antes lo hacían y sufran fallas definitivas que los conduzcan al estado de equilibrio termodinámico.

2.4.11 Estabilidad de estados estacionarios en el régimen lineal y la variación de la producción de entropía.

Como en un sistema macroscópico a un estado de equilibrio le corresponde entropía máxima, entonces las fluctuaciones que ocurren dentro de un sistema macroscópico alrededor de un estado de equilibrio hacen decrecer la entropía. Por otro lado, sabemos que cerca del equilibrio, existen relaciones lineales entre los flujos y las fuerzas generalizadas; así pues, los procesos irreversibles que se desencadenan como consecuencia de las fluctuaciones conducen al sistema hacia el estado de máxima entropía. En otras palabras, las fluctuaciones alrededor del equilibrio disminuyen la entropía del sistema mientras que los procesos irreversibles restauran al sistema a su estado de equilibrio inicial. Por supuesto conforme el sistema se acerca al estado de equilibrio del que se apartó debido a las fluctuaciones, la producción de entropía se aproxima a cero. Entonces el acercamiento al equilibrio puede describirse no sólo como un incremento continuo en la entropía hasta que alcanza su valor máximo; sino como un decrecimiento continuo de la rapidez de producción de entropía hasta su valor cero correspondiente con el estado de equilibrio. Este último enfoque es el que de manera natural extiende el régimen lineal hacia el estado de equilibrio.

Para un sistema cerrado, la rapidez de producción de entropía total de acuerdo con la Ecuación (2.40) viene dada por $\sigma_{TOT} = \frac{d_i S}{dt}$, la cual como hemos visto siempre es una cantidad positiva definida,

$$\sigma_{TOT} = \sum_k J_k X_k = \frac{d_i S}{dt} = \sum_j L_{ik} X_k^2 > 0 \quad (2.42).$$

Por conservación de energía, es inmediato que en un sistema cerrado la rapidez de producción de entropía $\frac{d_i S}{dt}$, sólo puede disminuir a través del tiempo hasta alcanzar el equilibrio, situación final en la cual $\left(\frac{d_i S}{dt}\right)_{Eq} = 0$. En otras palabras,

$$\frac{d\sigma_{TOT}}{dt} \leq 0. \quad (2.43).$$

Para un sistema abierto, la variación con respecto al tiempo de la rapidez de producción de entropía $\frac{d\sigma_{TOT}}{dt}$, puede dividirse en dos términos: uno interno $\frac{d_i \sigma_{TOT}}{dt}$, que siempre es negativo y otro externo $\frac{d_e \sigma_{TOT}}{dt}$, el cual no tiene signo definido. Esto es,

$$\frac{d\sigma_{TOT}}{dt} = \frac{d_i \sigma_{TOT}}{dt} + \frac{d_e \sigma_{TOT}}{dt} \quad (2.44),$$

$$\frac{d_i \sigma_{TOT}}{dt} < 0 \quad (2.45).$$

La Ec. (2.45) nos dice que la producción de entropía en el régimen lineal en estado estacionario (cerca del equilibrio) tiene un mínimo, $\frac{d_i \sigma_{TOT}}{dt} = 0$, conocido como *Teorema de Mínima Producción de Entropía*. El teorema de mínima producción de entropía expresa una especie de propiedad "inercial" de los sistemas fuera de equilibrio. Cuando las condiciones a la frontera impiden que el sistema llegue al equilibrio termodinámico (esto es, producción de entropía cero), el sistema se asienta en el estado de *menor disipación*. Es claro desde la formulación de este teorema que esta propiedad es estrictamente válida sólo en las cercanías del equilibrio. Además de que el efecto perturbativo debido a las fluctuaciones en $\frac{d_e \sigma_{TOT}}{dt}$, cerca del estado estacionario mueven a $\frac{d\sigma_{TOT}}{dt}$ a un valor más alto, momentáneamente, y los procesos irreversibles ocurren de tal manera que ocasionan una

disminución en la rapidez de producción de entropía llevándola nuevamente a su mínimo valor estacionario. A esta respuesta del sistema ante una perturbación externa se le conoce como el Principio de Le Chatelier-Braun Generalizado.

Las ecuaciones (2.42) y (2.45) establecen las condiciones de estabilidad de los estados estacionarios para el régimen lineal de la termodinámica de los procesos irreversibles.

2.4.12 Acoplamiento de los estados estacionarios.

Para procesos disipativos que ocurren en estado estacionario existen acoplamientos adicionales a aquellos que aportan los coeficientes de interferencia $L_{ik} = L_{ki}$. Por ejemplo, consideremos un sistema de dos fases, a una de ellas la podemos considerar un sistema abierto y al otro el exterior del sistema. En el sistema ocurren cuatro procesos: un flujo de reactante del exterior hacia el interior del sistema, una reacción química en el interior, un flujo hacia el exterior del producto de la reacción e intercambio de materia inerte entre el interior y el exterior. De las ecuaciones fenomenológicas y las condiciones de estado estacionario para los flujos se encuentra de manera sorprendente que aparece una diferencia de concentración en la componente inerte entre el interior y el exterior del sistema abierto. Es decir, la afinidad del componente inerte depende de la velocidad de reacción química. A este tipo de acoplamiento entre un fenómeno de transporte y una reacción química que no están ligados directamente a través de leyes fenomenológicas se les denomina acoplamiento estacionario. Este fenómeno es muy importante para los procesos biológicos. En particular, dentro de una célula viva se puede tener una distribución estacionaria de materia fuera de equilibrio termodinámico, la cual difiere de aquella que existe en el medio exterior a la célula por cantidades que son determinadas por la rapidez del metabolismo dentro de la célula.

2.5 Termodinámica de procesos irreversibles no lineales.

Si se toma la siguiente convención acerca de la rapidez de producción de entropía dentro de un sistema σ_{TOT} , tenemos

$$\sigma_{TOT} = \frac{d_i S}{dt} = \sum_k J_k X_k \geq 0 \quad (2.46).$$

Entonces, para procesos irreversibles no lineales que ocurren lejos del equilibrio termodinámico, las relaciones fenomenológicas son de la forma $J_k = f(X_k)$, por lo tanto, la rapidez de producción de entropía está afectada tanto por los flujos como por las fuerzas generalizadas, entonces tenemos,

$$d\sigma_{TOT} = d_X\sigma + d_J\sigma = \sum_k J_k dX_k + \sum_k X_k dJ_k \quad (2.47).$$

Si, por otra parte, consideramos que:

$$d_X\sigma = \sum_k J_k dX_k = \sum_{kl} (L_{kl} X_l) dX_k = \sum_{kl} X_l (L_{kl} dX_k) = \sum_l X_l dJ_l = d_J\sigma \quad (2.48),$$

entonces,

$$d_X\sigma = d_J\sigma = \frac{d\sigma_{TOT}}{2} \quad (2.49).$$

La contribución del cambio en el tiempo de las fuerzas generalizadas, en la rapidez de producción de entropía, siempre es negativa o cero, de manera que,

$$\frac{d_X\sigma}{dt} \leq 0 \quad (2.50).$$

Esta ecuación es el criterio más general de evolución de un sistema no lineal lejos del equilibrio hacia un estado estacionario, y se le conoce como el Principio Glansdorff-Prigogine.

La desigualdad anterior, es válida sólo cuando las condiciones de frontera son independientes del tiempo, de forma que la desigualdad (2.50), es el resultado más general sobre la termodinámica de procesos irreversibles.

La desigualdad (2.50) se puede utilizar para describir procesos de flujo volumétrico, en este caso existe una variable $d\varphi$ de manera tal que,

$$d\varphi = \int_V (\sum_k^n J'_k X'_k) dV \quad (2.51),$$

donde V representa el volumen, y las fuerzas X'_k y los flujos J'_k , incluyen procesos mecánicos, tales como términos relacionados con la convección. De manera que se pueda tratar con sistemas no homogéneos.

2.5.1. Estabilidad de estados estacionarios en procesos irreversibles no lineales.

El criterio más general de estabilidad de un sistema lejos del equilibrio está dado por el teorema de estabilidad de Liapunov. Este teorema, afirma que si existe una función de estado positiva definida $V_L(X) > 0$ en una vecindad de un estado estacionario, con su derivada temporal semi-negativa $\dot{V}_L(X) \leq 0$ definida en la vecindad; entonces el estado estacionario es estable, y aún más, si la derivada es estrictamente negativa, definida entonces la estabilidad es asintótica, es decir se garantiza que después de que ocurre una perturbación alrededor del estado estacionario, el sistema regresa al estado estacionario. A la función que satisface esta propiedad se le conoce como función de Liapunov $V_L(X)$.

Consideremos a la S como función de un estado fuera de equilibrio, con S_0 su valor en su estado de referencia cuya estabilidad se estudia. Si se expande la función S alrededor de S_0 , se obtiene:

$$S = S_0 + \delta S + \frac{1}{2} * \delta^2 S \quad (2.52),$$

$$\Delta S = \delta S + \frac{1}{2} * \delta^2 S \quad (2.53).$$

Como en un estado estacionario fuera de equilibrio, los flujos de materia y energía no desaparecen, entonces la primera variación $\delta S \neq 0$ (en equilibrio termodinámico este término desaparece del desarrollo). Se puede demostrar que la segunda variación tiene un signo negativo,

$$\frac{1}{2} * \delta^2 S < 0 \quad (2.54),$$

y que:

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\delta^2 S}{2} \right) = \sum_k \delta X_k \delta J_k \quad (2.55).$$

Este término es conocido como exceso de entropía, que para sistemas cerca de equilibrio es la rapidez de producción de entropía,

$$\sum_k \delta X_k \delta J_k = \sum_k J_k X_k = \frac{d_i S}{dt} > 0 \quad (2.56).$$

Para estados lejos del equilibrio, el incremento en la producción de entropía está dada por la ecuación (2.47). De la desigualdad (2.54) tenemos que

$$-\frac{1}{2} * \delta^2 S > 0 \quad (2.57),$$

por lo tanto $\left(-\frac{1}{2} * \delta^2 S > 0\right)$ es función de Liapunov si,

$$\frac{d}{dt} \left(-\frac{\delta^2 S}{2} \right) < 0, \text{ ó } \frac{d}{dt} \left(\frac{\delta^2 S}{2} \right) > 0 \quad (2.58).$$

Si un estado estacionario lejos del equilibrio termodinámico satisface las desigualdades (2.57) y, la (2.58), entonces afirmamos que es asintóticamente estable.

Si la desigualdad dada por (2.58) es violada, solo significa que el sistema puede ser inestable. Esta es una condición necesaria pero no suficiente para inestabilidad.

2.6 Orden y disipación.

En general, se puede decir que los procesos de disipación de energía que se llevan a cabo lejos del estado de equilibrio, pueden desarrollar fenómenos de oscilación alrededor de los estados estacionarios, de forma que pueden crear cierto orden dentro del sistema (un decremento de la entropía), el cual permite realizar la disipación de energía con mayor eficiencia que al sistema original.

Para ejemplificar lo anteriormente señalado, permítasenos mostrar el siguiente caso, el cual corresponde a la inestabilidad de Bénard: Supóngase que se tiene un recipiente con un líquido en su interior, de manera que se calienta por la parte inferior durante un cierto período de tiempo. Si el calor suministrado es relativamente pequeño, la transferencia de calor (disipación) se realiza mediante conducción a través del fluido. Si se incrementa el gradiente de temperatura, entonces existen efectos de convección dentro del recipiente que organizan el movimiento del fluido en un patrón casi simétrico de celdas convectivas, de forma que la disipación de energía se lleva a cabo de una forma más eficiente. El movimiento organizado del fluido requiere energía cinética, el valor de disipación, tiene en consecuencia una disminución en la entropía del fluido, ΔS_{flu} , dado por,

$$\Delta S_{flu} = -\frac{E_{cin}}{T} \quad (2.59),$$

donde T es la temperatura media en grados Kelvin que caracteriza al sistema, y E_{cin} es la energía cinética del líquido debido a los efectos convectivos. El caso de la formación de patrones disipativos regulares y periódicos en el espacio y el tiempo como las celdas convectivas de Bénard en agua dentro de las cacerolas al cocinar, en las profundidades de la Tierra, y en el aire bajo la acción del sol son bellos y simples ejemplos de surgimiento de patrones y estructuras disipativas ordenadas a partir de medios originalmente menos estructurados por medio de la acción de procesos fuera de equilibrio.

Como comentarios generales con relación a los estados estacionarios podemos decir lo siguiente:

Si los estados estacionarios ocurren cerca del estado de equilibrio, se encuentran regidos por el teorema de mínima producción de entropía. Y si los estados estacionarios ocurren lejos del equilibrio, pueden presentarse oscilaciones en las variables importantes alrededor de los valores de estado estacionario, estas oscilaciones pueden dar lugar a fenómenos de reorganización, lo cual tiene como consecuencia una disminución de la entropía, permitiéndole al sistema una disipación de energía más eficiente.

Recordemos que para sistemas cerca de equilibrio, es válida la rapidez de producción de entropía, donde $\frac{d_i S}{dt} = \sum_k J_k X_k \geq 0$; el exceso de entropía $\delta^2 S$ también determina la probabilidad de ocurrencia de pequeñas fluctuaciones alrededor de un estado de referencia,

$$W = e^{(\delta^2 S / k_B)} \quad (2.60).$$

Es inmediato notar que esta expresión aporta una generalización de la expresión de Einstein (ec. (2.39)) para describir la probabilidad W de que en un sistema aislado cerca del equilibrio se experimenten fluctuaciones en la entropía S , de magnitud $\Delta S(\alpha)$. Sólo que aquí la estamos aplicando para los estados estacionarios (ceranos a un umbral de transición a otro régimen de disipación caracterizado por otro tipo de estados estacionarios) en presencia de fluctuaciones, donde el exceso de entropía viene dado por $\delta^2 S$, y determina la probabilidad de alcanzar la región inestable en la cual ocurre el cambio de régimen disipativo. Cuando esto pasa, cierto tipo de fluctuaciones pueden ser amplificadas y subsecuentemente pueden mover el sistema hacia un nuevo régimen disipativo ordenado y estable.

En general todos los regímenes disipativos son estables ante fluctuaciones; salvo que los parámetros termodinámicos del sistema se aproximen a conjuntos de valores para los cuales sea más eficiente la disipación mediante un cambio de régimen disipativo. Recuérdese el ejemplo descrito previamente para la transición de régimen disipativo de flujo térmico por conducción de calor hacia el régimen disipativo de flujo térmico por convección de calor.

2.7. Termodinámica de la evolución.

La idea principal en la Termodinámica de la Evolución es la posibilidad de que cualquier sistema químico pre-biológico pueda evolucionar a través de una sucesión de transiciones químico-físicas disipativas que tienden a formar estructuras organizadas disipativas de energía, y que son jerárquicamente cada vez más complejas; y aptas para replicarse. Tales transiciones sólo surgen en sistemas termodinámicos disipativos no lineales los cuales están lejos del equilibrio.

En estos sistemas no lineales, los estados estacionarios presentan fluctuaciones que eventualmente llevan al sistema a alcanzar ciertos valores críticos de parámetros a partir de los cuales el régimen disipativo del estado estacionario previo se hace inestable al ser menos eficiente para disipar potencia y es sustituido o evoluciona hacia otro régimen con ritmo de disipación más eficiente. Esta capacidad que tienen los sistemas disipativos no lineales de sustituir mediante inestabilidades a sistemas disipativos menos eficientes da lugar a que cada transición favorezca una evolución que incrementa la complejidad disipativa del sistema y su eficiencia; a la vez que aumenta su distancia respecto al equilibrio. Cada transición de estructuras disipativas relativamente más simples a más complejas habilita al sistema a incrementar su producción de entropía.

Para fijar ideas regresemos al caso de las celdas de convección de Bénard. Es interesante notar que el principio de orden de Boltzmann tal como ha sido expresado por la distribución canónica asignaría probabilidad casi nula a la ocurrencia de la convección de Bénard. Cuando ocurren nuevos estados coherentes lejos del equilibrio, el concepto mismo de probabilidad, tal como está implícito en el conteo de las posibles combinaciones, se despedaza. En el caso de la convección de Bénard, nosotros podemos imaginar que siempre están presentes corrientes de convección pequeñas que aparecen como fluctuaciones de un estado promedio; pero que, por debajo de cierto valor crítico del gradiente de temperatura, estas fluctuaciones se amortiguan y desaparecen. Sin embargo, por encima de cierto valor crítico, ciertas fluctuaciones se amplifican y dan lugar a corrientes macroscópicas. Aparece un nuevo orden supermolecular el cual corresponde básicamente a una gigantesca fluctuación estabilizada por los intercambios de energía con el mundo exterior. Este es el orden caracterizado por la aparición de *Estructuras disipativas*.

Bibliografía.

- [1] “Introduction to Thermodynamics of irreversible processes”, Third Edition. By I. Prigogine. Interscience Publishers, a division of John Wiley & Sons. New York • London • Sydney. 1967. Library of Congress Catalog Card Number 67-29540
- [2] “Modern thermodynamics. From Heat Engines to Dissipative Structures”. Dilip Kondepudi, Ilya Prigogine., JOHN WILEY & SONS. New York. Toronto. Singapore. 1998. ISBN 0 471 97393 9 (*hbk*) 0471 97394 7 (*pbk*)
- [3] I. Prigogine, G. Nicolis, A. Blaboyantz. “Thermodynamics of evolution”. Physics Today Nov. (1972) pp.23-28.
- [4] G. Nicolis and I. Prigogine. “Self-Organization in Nonequilibrium Systems (From Dissipative Structures to Order Through Fluctuations”. John Wiley& Sons (1977).
- [5] Biophysics. (An Introduction) Roland Glaser., Springer-Verlag., Berlin Heidelberg, 2012. ISBN: 978-3-642-25211-2
- [6] “Thermodynamics of biological processes” Editors I. Lamprecht, A. I. Zotin, W de Gruyter (1978) Berlin; New York. ISBN: 3110073129

Capítulo 3.

Formalismo de la segunda ley de la termodinámica aplicado a la duración finita de sistemas disipativos vivos a través de ciclos.

Jorge Antonio Montemayor-Aldrete¹, Pablo Ugalde-Vélez^{2†}, Marcelo Del Castillo-Mussot¹, Gerardo Jorge Vázquez¹, Ernesto Federico Montemayor-Varela³

¹Departamento de Estado Sólido, Instituto de Física, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., México

²Departamento de Materiales (CBI), Universidad Autónoma Metropolitana Azcapotzalco, México, D.F., México

³Instituto Nacional de Perinatología, México, D.F., México

Este capítulo es traducción del artículo original, “Second Law of Thermodynamics Formalism Applied to Finite Duration through Cycles of Living Dissipative Systems”. Jorge Antonio Montemayor-Aldrete, et al. *Advances in Aging Research*, 3, (2014) 368-379. Published Online November 2014 in SciRes. <http://www.scirp.org/journal/aar>. <http://dx.doi.org/10.4236/aar.2014.35047>. Se incluye con fines de presentación de la teoría termodinámica irreversible en la que se basa este trabajo de tesis.

3.1 Resumen.

Se presenta una teoría general y simple que permite describir los aspectos básicos de la termodinámica irreversible del envejecimiento en todos los sistemas disipativos vivos. Durante su operación cualquier sistema disipativo pierde eficiencia continuamente por la producción de defectos estructurales o funcionales debidos a la segunda ley de la termodinámica. Esta pérdida continua de eficiencia ocurre en todos los sistemas disipativos a través de la realización de ciclos funcionales específicos, lo que lleva a un principio de máxima acción para cualquier sistema. Esta teoría se aplica tanto para el cálculo de la duración máxima de vida en hombres y mujeres a partir del ritmo metabólico basal por unidad de masa; así como al cálculo de un nuevo parámetro de envejecimiento por ciclo al caso de algunos órganos y funciones fisiológicas humanas. Toda teoría microscópica del envejecimiento de seres vivos debe ser consistente con la segunda ley de la termodinámica.

En otras palabras, la operación de estructuras biológicas auto organizadas sólo implica un retraso en el cual el sistema biológico disipativo fuera de equilibrio se aproxima inexorablemente a éste, obedeciendo la segunda ley de la termodinámica.

3.2 Introducción

Desde el trabajo clásico de Schrödinger publicado en 1944 [1], quedó claro que la vida, y no sólo los sistemas no vivos como las máquinas térmicas cíclicas, obedecen la primera y la segunda ley de la termodinámica. Con relación al cuerpo humano él escribe, “Se requiere de energía [externa] para reponer no sólo la energía mecánica empleada en nuestros movimientos corporales, sino también el calor que expulsamos continuamente al medio. El que nuestros cuerpos expulsen calor no es algo accidental sino esencial. Esta es precisamente la forma en la cual disponemos del exceso de entropía que continuamente producimos mediante nuestros procesos físicos vitales, y parece sugerir que las altas temperaturas corporales de los animales de sangre caliente incluyen la ventaja de habilitarlos para deshacerse de esta entropía a una rapidez más elevada, lo que les permite tener procesos vitales más intensos.” Las mismas ideas básicas fueron expresadas en un párrafo diferente usando expresiones similares: “la organización de los seres vivos es mantenida al extraer “orden” desde los alrededores”, y también pregunta: “¿Cómo podríamos expresar en términos de la teoría estadística las maravillosas facultades de los organismos vivos, las cuáles retrasan el decaimiento hacia el equilibrio termodinámico (muerte)?” Finalmente introdujo la idea de un “cristal aperiódico”, y el microcódigo del cual Schrödinger hablaba no era más que el ADN y el mismo código genético de nuestros días. Es bien conocido que tanto Watson como Crick, codescubridores de la estructura del ADN, reconocieron que el mencionado libro fue una fuente de inspiración para sus investigaciones iniciales.

El siguiente paso en la concepción teórica de los sistemas disipativos vivos y no vivos dentro de un esquema termodinámico se debió al trabajo de Prigogine en 1945, cuando publica el teorema de mínima producción de entropía aplicado a estados estacionarios fuera de equilibrio [2]. De acuerdo con Prigogine este teorema da una explicación clara de la analogía que relaciona la estabilidad de los estados termodinámicos

de equilibrio y la estabilidad de los sistemas biológicos, tal como es expresado en el concepto de “homeostasis” propuesto por Claude Bernard. La noción de “estructura disipativa” fue elaborada por él mismo en 1967 [3], y en 1971 concluyó que: “Para condiciones suficientemente lejos del equilibrio, la formación de estructuras disipativas coherentes, aparecen como manifestaciones realmente inesperadas de procesos de ‘orden a partir del desorden’ lejos del equilibrio, las cuales ocurren de acuerdo con la segunda ley de la termodinámica” [4]. En palabras del profesor Stig Claesson [5]: “Prigogine estuvo particularmente cautivado por el problema de cómo explicar que sistemas con estructuras biológicas ordenadas, por ejemplo, pueden surgir del desorden... cuál es la fuente del orden espacial y temporal y cuáles son estables a las perturbaciones. Prigogine ha llamado a estos sistemas con el nombre de sistemas disipativos, porque se forman y se mantienen por procesos disipativos que se forman debido al intercambio de energía entre el sistema y sus alrededores, y porque desaparecen cuando este intercambio cesa. El método que Prigogine ha utilizado para estudiar la estabilidad de las estructuras disipativas ante perturbaciones es de gran interés general. Este enfoque posibilita el estudio de los más diversos problemas, como el tráfico vehicular, la estabilidad de comunidades de insectos, o el desarrollo de estructuras biológicas ordenadas... por mencionar algunos pocos ejemplos”.

Adicionalmente, es un hecho empírico casi universal que los estados estacionarios correspondientes a las estructuras disipativas no duran de manera indefinida, aunque sean estables ante las fluctuaciones. Gradualmente los estados estacionarios comienzan a decaer monótonamente, y eventualmente los correspondientes sistemas disipativos dejan de funcionar al alcanzar el equilibrio termodinámico. Para los sistemas disipativos no vivos estos procesos se pueden definir como de pérdida progresiva de funcionalidad intrínseca, lo que desemboca en que deja de trabajar apropiadamente, y finalmente ocurre la falla final del sistema [6]. Para los sistemas disipativos vivos estos procesos de pérdida progresiva de funciones orgánicas intrínsecas se refleja en los datos de población como un incremento en el nivel de muertes y un déficit en la producción de descendencia [7, 8].

Dada la generalidad de la duración finita de los estados estacionarios en las estructuras disipativas dentro de los procesos termodinámicos irreversibles, los siguientes pasos de un esquema termodinámico son obligados. Se tratará de usar la segunda ley de la termodinámica para describir los siguientes hechos. La sección 3.3 contiene toda la teoría

termodinámica necesaria para desarrollar nuestro modelo. En la sección 3.4 se presentan algunas observaciones termodinámicas empíricas sobre sistemas vivos y se presenta nuestro formalismo teórico general para una teoría de rapidez de disipación promedio, que tome en cuenta la naturaleza cíclica de los procesos básicos que ocurren dentro de los seres vivos. En la sección 3.5 analizamos, a partir de nuestro formalismo, datos comparando la máxima duración de la vida en seres humanos (hombres y mujeres) y de distintos órganos y funciones fisiológicas humanas. La sección 3.6 presenta las conclusiones.

3.3 Fundamentos termodinámicos

Primero hagamos una breve síntesis de resultados relevantes en termodinámica. La primera ley dice que,

$$dU = TdS - pdV \quad (3.1),$$

donde la energía interna del sistema es U , T es la temperatura en la escala Kelvin, S es la entropía, p la presión actuante sobre el sistema homogéneo y V el volumen. La segunda ley define a la entropía como,

$$dS \equiv \frac{dQ_{rev}}{T} \quad (3.2)$$

donde Q_{rev} es el flujo de calor reversible. También sabemos [9, 10] que la tasa de producción de entropía, denotada por $\frac{d_i S}{dt}$ puede ser expresada en función de flujos y fuerzas generalizadas: J_i y X_i respectivamente,

$$\dot{S} \equiv \frac{d_i S}{dt} \equiv \sum_i J_i X_i \quad (3.3)$$

de ella, es posible definir la función de disipación de Rayleigh, Φ_S para esta ecuación como,

$$\Phi_S \equiv T\dot{S}_i \quad (3.4)$$

Esta representa la generación de calor dentro de un sistema, y puede ser medida experimentalmente. Para estructuras disipativas biológicas lejos del equilibrio termodinámico, es conveniente escribir la ec. (3.4) por unidad de volumen o de masa;

$$\phi_S = T\dot{s}_i \quad (3.5)$$

Por otro lado, Prigogine [9,11] mediante el uso de la ec. (3.3) muestra que:

$$\frac{d_x P}{dt} \leq 0 \quad (3.6),$$

donde $P \equiv \frac{d_i S}{dt}$, y la simbología expresada por $\frac{d_x P}{dt}$ denota la variación temporal en P debida a la variación en las fuerzas. Este resultado es válido cuando el sistema está sujeto a condiciones de frontera independientes del tiempo y es la extensión de la propiedad de mínima producción de entropía en el dominio no lineal de los procesos irreversibles. Sin embargo, en contraste con la desigualdad para la termodinámica irreversible lineal, $\left(\frac{dP}{dt} \leq 0\right)$ la desigualdad (3.6) no implica la estabilidad de los estados estacionarios, fundamentalmente porque en el caso general $d_x P$ no es la diferencial de una función de estado.

3.4 Teoría de rapidez de disipación promedio

3.4.1 Hechos empíricos generales

Desde hace tiempo se ha observado experimentalmente que, durante la etapa de desarrollo de los seres vivos, la función de disipación de Rayleigh por unidad de volumen, Φ_R , crece rápidamente con el inicio del sistema viviente, posteriormente alcanza un valor máximo y después este valor decrece hasta que alcanza uno de estado estacionario. Sin

embargo, este estado o etapa estacionaria no dura para siempre, y eventualmente el sistema sufre fallas o muere. Para tener una imagen del ritmo normal del metabolismo basal del humano a distintas edades para ambos sexos, véase la figura (3.1).

El comportamiento esquemático general de las estructuras disipativas auto organizadas vivientes se muestra en la figura (3.2), donde se presenta la rapidez de producción específica de entropía (por unidad de volumen) contra el tiempo. En mayor detalle, las curvas muestran cuatro etapas cronológicas: 1) Una etapa transitoria, donde \dot{S} crece de manera más o menos exponencial; después de algún tiempo, la rapidez de producción de entropía alcanza un valor máximo y empieza a disminuir. En esta etapa el organismo se desarrolla y aumenta de tamaño conforme pasa el tiempo, siendo más grande que antes. 2) Luego se llega a una etapa estacionaria o estado disipativo estable, donde \dot{S} es aproximadamente constante; dicha etapa corresponde a un estado disipativo donde ocurre un equilibrio dinámico del sistema, entre los procesos de construcción y de destrucción de estructura disipativa. En este escenario el espécimen se encuentra en su etapa adulta, y el envejecimiento ocurre a una tasa pequeña, prácticamente imperceptible. 3) El “envejecimiento en la etapa adulta” corresponde a una etapa la cual se caracteriza por una disminución aproximadamente lineal de \dot{S} con el tiempo, correspondiente a una disminución lineal promedio de la respuesta fisiológica de todos los órganos y subsistemas del ser vivo. 4) Finalmente ocurre un estado disipativo o etapa correspondiente a una falla catastrófica o destructiva de la estructura biológica disipativa.

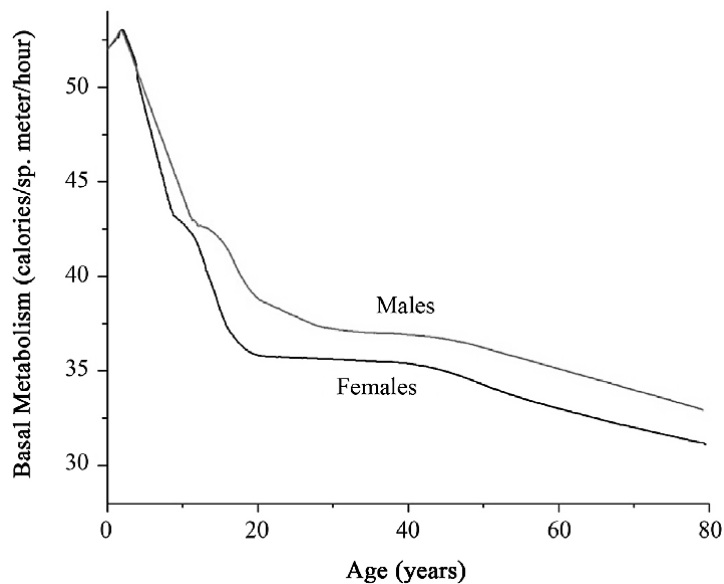


Figura 3.1. Ritmo normal del metabolismo basal a diferentes edades para cada sexo [12].

Dentro de nuestro formalismo, el tiempo inicial es el instante en el que el “huevo” se forma, lo que depende del tipo de ser vivo. Por ejemplo, en un mamífero, consideramos que el tiempo inicia con el desarrollo fetal, y para las aves el proceso depende del calor recibido durante la incubación del huevo.

Se ha observado ampliamente que muchos de los sistemas disipativos vivientes desarrollan ciclos funcionales. Por ejemplo, en los mamíferos: la respiración, los latidos del corazón, los procesos digestivos, etc., son procesos cíclicos. De estos, los ciclos funcionales más importantes son los relativos a las tasas de asimilación de nutrientes y de oxígeno para todas y cada una de las células que constituyen a cada ser vivo. Los latidos del corazón promueven una distribución de energía libre por unidad de tiempo a través del cuerpo, la cual permite satisfacer las necesidades del sistema disipativo. Claramente, para cada proceso que ocurre en el sistema, las duraciones de los ciclos funcionales varían con la edad de cada ser vivo diferente, y ésta puede depender de las actividades específicas que se realizan regularmente. Como una primera aproximación se analizará el caso de sistemas cíclicos disipativos, considerando que una gran población puede ser representada por un valor promedio a lo largo de su actividad vital. Basándonos en la segunda ley de la termodinámica, consideramos que cualquier ser vivo disminuye su capacidad de trabajo

gradualmente, y eventualmente deja de realizarlo en la forma en cómo lo hacía antes (de manera similar a lo que sucede en una máquina de combustión interna, la cual también opera a través de ciclos).

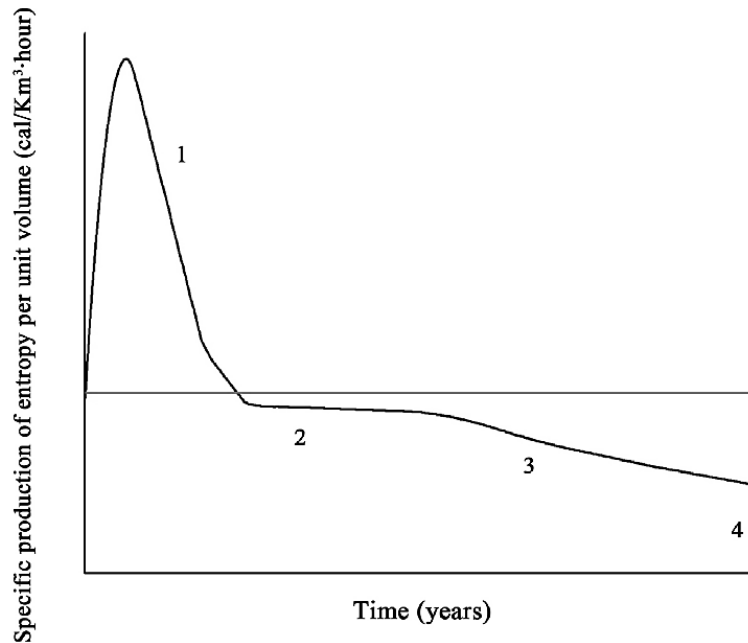


Figura 3.2. Diagrama esquemático de la rapidez de producción específica de entropía (por unidad de volumen) vs. tiempo, donde se muestran las cuatro etapas cronológicas: 1—crecimiento inicial, 2—estado estacionario o estado disipativo (adultez), 3—envejecimiento en la edad adulta, y 4—falla catastrófica o destructiva. El rectángulo es de la misma área que la región bajo la curva, de acuerdo al teorema del valor medio del Cálculo.

Durante su operación los sistemas disipativos desarrollan procesos internos de naturaleza cíclica, que pueden repetirse cientos, miles, millones o miles de millones de veces, etc. Las estructuras disipativas se desarrollan a través de un número máximo de ciclos, N_{max} , antes de que ocurra una falla catastrófica. Cada tipo de sistema disipativo tiene un número característico correspondiente al máximo de ciclos. En otras palabras, establezcamos un hecho general importante: *“Cada estructura disipativa que funcione a través de ciclos funcionales necesariamente genera una cantidad neta de entropía funcional o desorden funcional en cada ciclo, y por tanto la estructura no puede durar más allá de un tiempo máximo de trabajo continuo, el cual es característico de cada estructura.”* En otras palabras, la cantidad total de energía disipada como calor por

cualquier estructura disipativa durante su tiempo total de funcionamiento tiene un valor máximo. Este tiempo finito que caracteriza la operación continua de cada sistema específico tiene su origen en el incremento de la entropía funcional o del desorden funcional, lo que eventualmente causa la destrucción de la máquina disipativa. Mostraremos que cualquier sistema disipativo que desarrolle ciclos funcionales obedece al principio de máxima acción, cuyo valor es característico de cada sistema.

Si consideramos que el proceso completo ocurre a una temperatura T constante, entonces de la figura (3.2) es claro que para cada sistema disipativo en particular, el área bajo la curva es la entropía máxima generada durante el tiempo total de operación continua. En lo sucesivo se considerará que cuando las especies han alcanzado su estabilidad evolutiva, sus miembros adultos tendrán características disipativas comunes. Entonces, la descripción estadística de cualquiera de los miembros vivos (a cualquier edad), puede ser obtenida usando estimaciones (o midiendo) el máximo de la energía libre total disipada a lo largo de la vida de los individuos que han tenido las vidas más largas en cada especie.

En lenguaje matemático:

$$\int_{t_i}^{t_f} \frac{ds}{dt} dt = \frac{K_s}{T} \quad (3.7)$$

donde K_s es la energía específica disipada durante el proceso de trabajo completo para cada tipo de máquina disipativa o sistema viviente, t_i y t_f son respectivamente los tiempos iniciales y finales. Haciendo uso de teorema del valor medio del cálculo, se tiene que:

$$\overline{\frac{ds}{dt}} (t_f - t_i) = \frac{K_s}{T} \quad (3.8)$$

donde $\overline{\frac{ds}{dt}}$ es el valor promedio del ritmo de producción de entropía específica para nuestro sistema entre los tiempos t_i y t_f , donde obviamente el significado gráfico de la ec. (3.8) es el esquematizado en la figura (3.2). Sustituyendo la ec. (3.5) para los valores promedio en la ec. (3.8), se obtiene que:

$$\frac{\phi_R}{T} (t_f - t_i) = \frac{K_S}{T} \quad (3.9)$$

donde ϕ_R es el ritmo metabólico basal específico. Por tanto, el tiempo de operación total del sistema disipativo está dado por:

$$(t_f - t_i) = \frac{K_S}{\Phi_R} \quad (3.10)$$

Esta expresión muestra de manera directa que el sistema disipativo tiene un máximo de tiempo de operación continuo, que es inversamente proporcional a la función de disipación de Rayleigh (específica) del sistema, y directamente proporcional a su K_S , constante, que es característica de cada tipo de sistema disipativo.

3.4.2 Naturaleza cíclica de los sistemas disipativos.

Está claro que muchas estructuras disipativas realizan ciclos funcionales, los cuáles se repiten una y otra vez durante su periodo de operación continua total, antes de que fallen. Asumiendo, por simplicidad, que todos los ciclos son idénticos, de la ec. (3.9) tenemos:

$$\frac{\overline{\phi_R}}{T} \tau \left[\frac{(t_f - t_i)}{\tau} \right] = \frac{K_S}{T} \quad (3.11)$$

donde τ es el tiempo promedio que caracteriza la duración del ciclo promedio. La ec. (3.11) indica que cada vez que la máquina viviente realiza uno de los $N_{max} \equiv \left[\frac{(t_f - t_i)}{\tau} \right]$ ciclos, se produce una cantidad $\frac{\overline{\phi_R}}{T} \tau$ de entropía específica. Por simplicidad matemática, asumimos que la duración promedio de los ciclos funcionales a lo largo de la vida es constante. Esta hipótesis la realizamos aunque se sabe que en la etapa adulta el ritmo metabólico decrece con el tiempo, lo que causa que la cantidad de los ciclos funcionales también cambie un poco.

La existencia de un límite superior en el número de ciclos de operación implica que existe un daño acumulativo, y por tanto, procesos de envejecimiento. Estos procesos de envejecimiento y daños acumulativos causan una disminución continua en la potencia que la estructura disipativa puede desarrollar o manejar a lo largo del tiempo, y de observaciones empíricas está claro que el ritmo de envejecimiento es diferente y característica de cada tipo de sistema.

Para los sistemas auto organizados existen muchas observaciones fenomenológicas que muestran que los síntomas macroscópicos del envejecimiento empiezan a presentarse después de que la estructura disipativa auto organizada alcanza la edad adulta. Esta etapa corresponde a la número 2 de la figura (3.2) previamente definida. En la etapa 3, el espécimen se encuentra en la etapa de envejecimiento durante la adultez, y la tasa de producción de entropía específica será una función decreciente con el tiempo [13].

Tomando en cuenta esta información empírica de las señales macroscópicas del envejecimiento, es posible realizar una aproximación sobre la derivada temporal \dot{s} , que puede ser expresada como una función relativa al ritmo de producción de entropía del estado estacionario, \bar{s} , como una función bilineal de α y t ,

$$\dot{s} = \dot{s}(\alpha, t) \quad (3.12)$$

donde α es un parámetro de envejecimiento que mide el decaimiento funcional del sistema disipativo en cada ciclo. Es obvio que la expresión más simple capaz de expresar el decaimiento de la tasa de producción de entropía por el envejecimiento en la etapa 3 es:

$$\dot{s}(t) = \bar{s} - \alpha * \bar{s} \left[\frac{t-t_{sd}}{\tau} \right] \quad (3.13)$$

donde t_{sd} expresa el tiempo en el cual el estado estacionario empieza a decaer, que ocurre al inicio de la etapa 3. La ec. (3.13) se puede expresar como:

$$\dot{s}(t) = \bar{s} \left[1 - \alpha \left(\frac{t-t_{sd}}{\tau} \right) \right] \quad (3.14)$$

la cual indica claramente que cada estructura disipativa sufre necesariamente un daño acumulativo durante su operación. Se puede decir que cada sistema disipativo tiene una memoria funcional, en el sentido de que no puede rejuvenecer. Esto es, $\dot{s}(t)$ disminuye con el tiempo de operación acumulado del sistema disipativo a una tasa proporcional a α .

Despreciando la contribución de la etapa 4 correspondiente al colapso (asumiendo que este último escenario es extremadamente corto comparado con el escenario 3), de la ec. (3.14) es fácil definir una nueva variable física macroscópica relacionada al estado estacionario de producción de entropía, *la funcionalidad fraccional remanente*:

$$\Pi_{re}(t) \equiv \frac{\dot{s}(t)}{\bar{\dot{s}}} \quad (3.15)$$

así que,

$$\Pi_{re}(t) = \left[1 - \alpha * \left(\frac{t-t_{sd}}{\tau} \right) \right] \quad (3.16).$$

De esta ecuación es claro que cuando el sistema disipativo colapsa, $\Pi_{re}(t_f) = 0$. Este resultado implica que α puede ser evaluada, por ejemplo, a partir de la condición de falla total como:

$$\alpha = \frac{\tau}{t_f - t_{sd}} \quad (3.17),$$

sustituyendo la ec. (3.17) en la (3.14), obtenemos:

$$\dot{s}(t) = \bar{\dot{s}} \left[1 - \left(\frac{t-t_{sd}}{t_f-t_{sd}} \right) \right] \quad (3.18),$$

la cual describe la evolución temporal de $\dot{s}(t)$ después de que estado estacionario cesa ($t > t_{sd}$). Además, es posible definir un *daño funcional* $D(t)$, como:

$$D(t) \equiv \left(\frac{t-t_{sd}}{t_f-t_{sd}} \right) \quad (3.19),$$

el cual puede ser expresado como una función del número de total de ciclos N_T que caracteriza la condición de falla de cada estructura,

$$D(t) = \frac{n}{N_T} = \frac{W_n}{W_{N_T}} \quad (3.20),$$

donde w , es el trabajo por ciclo, $W_{N_T} \equiv N_T * w$, y $W_n \equiv n * w$. Sustituyendo las ecs.(3.17)-(3.19) en la ec. (3.16) se obtiene:

$$\Pi_{re}(t) + D(t) = 1 \quad (3.21).$$

Esta ecuación muestra, como era de esperarse, que la funcionalidad fraccional remanente tiene valores elevados cuando el daño funcional es pequeño. Para los animales, estas ecuaciones nos permiten ver que para un tiempo t , con $t > t_{sd}$, la potencia específica capaz de ser usada o asimilada por el sistema disipativo $\Pi_{re}(t) * \bar{s} * T$, es menor que $\bar{s} * T$, debido a las limitaciones termodinámicas impuestas por el daño funcional $D(t)$, producido por la operación del propio sistema disipativo. Es claro pues, que $D(t) * \bar{s} * T$ es la potencia específica que el sistema disipativo es incapaz de usar o asimilar después de la etapa correspondiente al estado estacionario, debido al daño funcional acumulado al tiempo t .

3.4.3. Principio de máxima acción.

En esta sección, mediante el uso de nuestro formalismo, es posible obtener una ecuación para los cambios en la entropía máxima en un sistema disipativo, como múltiplo de la constante de Boltzmann. Para este propósito, se usará otro significado físico de la ec. (3.9), utilizando la ec. (3.5) junto con $\dot{s}_i \equiv \frac{1}{T} \frac{dQ_i}{dt}$, como la rapidez de producción de entropía específica para el i -ésimo sistema disipativo, es posible obtener:

$$\dot{\theta}_i * t_{fi} = K_{si} \quad (3.22),$$

donde $\dot{\theta}_i \equiv \frac{1}{M} \frac{dQ_i}{dt}$, si Q_{Ti} es el calor total disipado al tiempo de falla del i -ésimo sistema, t_{fi} es el tiempo medido desde el tiempo cero, y M es la masa del i -ésimo sistema. La ec. (3.22) puede ser escrita como:

$$Q_{Ti} * t_{fi} = MK_{si} * t_{fi} \quad (3.23),$$

o de otra manera,

$$q_{Ti} * t_{fi} = K_{si} * t_{fi} \equiv h_{max} \quad (3.24),$$

donde $K_{si} * t_{fi} \equiv h_{max}$ es una constante por unidad de masa para cada i -ésimo sistema disipativo, y su significado físico es la acción máxima por unidad de masa producida por el i -ésimo sistema disipativo durante toda su operación disipativa hasta la falla. Recordemos que el concepto de “acción” el cual proviene de la mecánica tiene unidades de energía multiplicadas por el tiempo, en relación con el principio integral variacional de mínima acción, da lugar a las ecuaciones de movimiento de cualquier sistema mecánico [14].

De esta forma, la entropía total por unidad de masa (o específica) generada durante la operación disipativa continua del sistema disipativo, ΔS_i , como función de la acción máxima, h_{max} es:

$$\Delta S_i = \frac{q_{Ti}}{T} = \frac{1}{T} * \frac{h_{imax}}{t_{fi}} \quad (3.25)$$

Nótese que, tanto física como matemáticamente, la ec. (3.24) se puede asociar al principio de incertidumbre de Heisenberg;

$$\Delta E * \Delta t \geq \frac{h}{2\pi} \quad (3.26),$$

en la cual, ΔE denota la incertidumbre en la energía E , y Δt corresponde a la incertidumbre en la medida del tiempo, y h es la constante de Planck.

En las siguientes secciones se realiza una comparación entre los resultados teóricos desarrollados con algunos datos experimentales, donde se realizarán algunas consideraciones teóricas adicionales.

3.5 Comparación entre teoría y datos experimentales

3.5.1. Esperanza de vida promedio en hombres y mujeres.

Primero, se dará una explicación termodinámica cuantitativa a los hechos experimentales que en promedio (para todas las poblaciones de distintos países) indican que las mujeres viven varios años más que los hombres. Posteriormente se discutirán algunas implicaciones termodinámicas del envejecimiento en humanos y sus órganos internos. Por un lado, de la figura (3.3) de la referencia [15], es inmediato que la tasa de metabolismo basal promedio en el hombre a lo largo de su existencia es de $40 \text{ (Kcal/m}^2/\text{h)}$, y para la mujer de $36.8 \text{ (Kcal/m}^2/\text{h)}$. De acuerdo a referencia [16] el área corporal media para hombres y mujeres europeos es de 1.9 m^2 y 1.6 m^2 respectivamente. También de [17] el peso promedio del hombre europeo es de 78.9 kg , mientras que el de su contra parte femenina es de 65.8 kg . De forma que, el valor promedio del ritmo metabólico basal por unidad de peso (rmb) para hombres y mujeres europeos es de $0.963 \text{ (Kcal/Kg/h)}$ y 0.9161 , respectivamente. Usando la ec. 3.10 con la consideración para este caso de que K_{Si} (la cual es la energía específica disipada durante el proceso completo de trabajo para cada *tipo i-ésimo* de sistema vivo disipativo, y que para la especie humana tiene el mismo valor), se tiene la siguiente expresión teórica para la razón entre la máxima duración de vida de la mujer europea, $t_{SL \text{ Fem}}$, y la máxima duración de vida del hombre europeo, $t_{SL \text{ Male}}$:

$$\frac{t_{SL \text{ Fem}}}{t_{SL \text{ Male}}} = \frac{0.963}{0.9161} = 1.05 \quad (3.27)$$

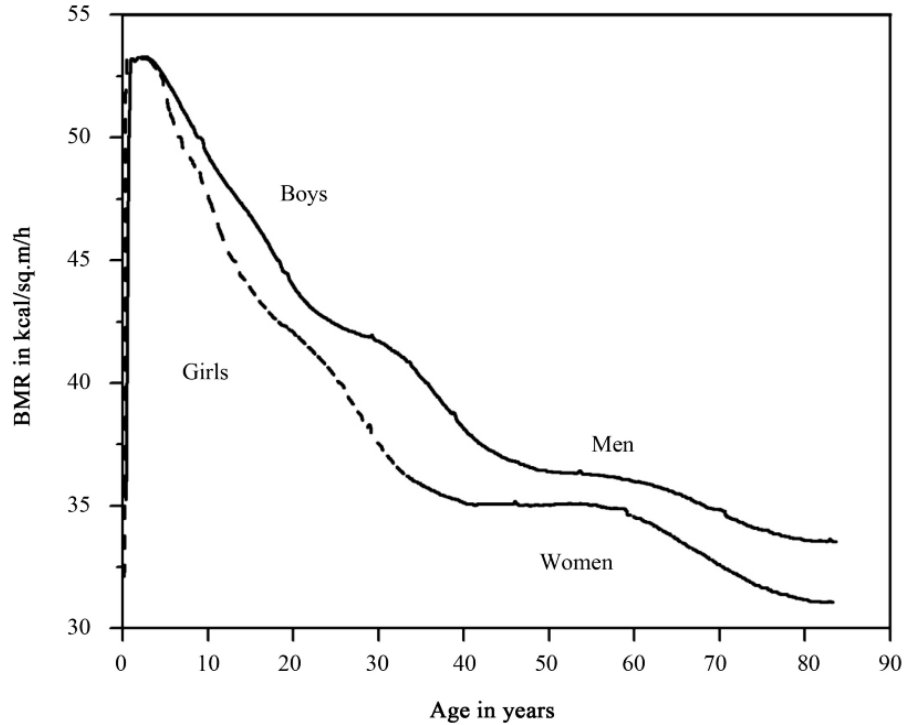


Figura 3.3 Cambios en el ritmo metabólico basal con la edad [15].

Por otro lado, tomando en cuenta las expectativas de vida de hombres y mujeres de la Unión Europea (UE) [18], y su población respectiva, se obtiene la razón promedio para las esperanzas de vida de hombres y mujeres de la UE como

$$\frac{\overline{t_{LE\ Fem}}}{\overline{t_{LE\ Male}}} = 1.077 \quad (3.28)$$

por lo que la diferencia porcentual entre los datos experimentales y la teoría es de 2.5%, lo cual significa que tenemos un muy buen acuerdo entre teoría y datos experimentales.

Existen dos razones para tomar datos de la UE; su disponibilidad y su bajo nivel de muertes prematuras de su población relativamente rica, saludable y homogénea comparada con poblaciones de otras regiones del mundo. Las muertes prematuras se deben a crímenes, guerras, enfermedades y desnutrición. Por ejemplo, en el África Sub-sahariana, uno de los problemas de salud más graves (si no el peor) es la desnutrición infantil.

3.5.2. Tasas de envejecimiento en órganos humanos.

En relación con las implicaciones termodinámicas del envejecimiento en humanos y sus órganos internos, en la figura (3.4) se muestran datos experimentales (de acuerdo a Cutler [13]) para los valores promedio de algunas Funciones Fisiológicas Remanentes correspondientes a diferentes órganos y funciones fisiológicas humanas como porcentajes de la máxima duración potencial de vida. En principio, todos estos órganos y funciones obedecen la ec. (3.16), pero como todos ellos forman parte del mismo sistema, en la realidad existe interdependencia entre ellos.

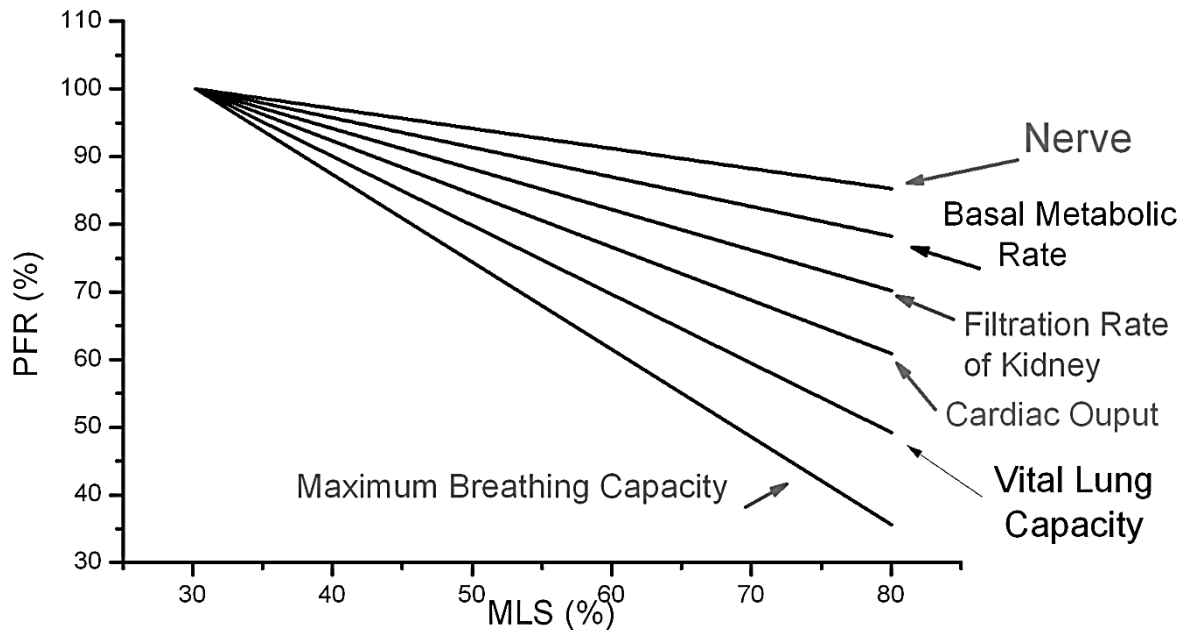


Figura 3.4. Datos experimentales para valores promedio de algunas Funciones Fisiológicas Remanentes correspondientes a diferentes órganos y funciones fisiológicas humanas como porcentajes de la máxima duración potencial de vida (como lo muestra Cutler [13]). Estas líneas rectas también aparecen en el trabajo original.

De los datos de Cutler et. al. [13], y como se muestra en la figura (3.4), mediante el uso de la ec. (3.16) se pueden calcular los valores para los parámetros de envejecimiento, (para cada órgano). Si se utiliza el mismo tiempo de falla, t_f y el mismo valor para el ciclo cardíaco τ para cada órgano, entonces las razones de diferentes α no dependen de esta elección y podrán ser comparadas. Tomando $\tau = 1s$ y un tiempo de falla $t_f = 100$ años, obtenemos los resultados que se muestran en la Tabla 3.1.

Organ or Human Function	Values of α
Nerve	$\alpha = 9.38 \times 10^{-11}$
Basal Metabolic Rate	$\alpha = 1.388 \times 10^{-10}$
Filtration Rate of Kidney	$\alpha = 1.898 \times 10^{-10}$
Cardiac Output	$\alpha = 2.482 \times 10^{-9}$
Vital Lung Capacity	$\alpha = 3.22 \times 10^{-10}$
Maximum Breathing Capacity	$\alpha = 4.1 \times 10^{-10}$

Tabla 3.1. Parámetros de envejecimiento, α , que caracterizan el decaimiento funcional del sistema disipativo en cada ciclo, correspondiente a distintos órganos del cuerpo humano.

Los datos de la Tabla 3.1 para los coeficientes de envejecimiento α que aporta nuestra teoría, permiten describir la dependencia temporal de las funciones remanentes porcentuales, Π_{re} , de diferentes órganos, correspondientes a cuerpos humanos sujetos a envejecimiento, en completo acuerdo con los datos experimentales. De acuerdo con la teoría de la evolución de las especies, para aquellas que han alcanzado la estabilidad, todos sus órganos internos (en general) envejecen al mismo ritmo; con las excepciones de órganos de reciente evolución como son aspectos del esqueleto tales como rodillas, caderas, y columna vertebral; así como órganos asociados al proceso evolutivo de cambio de postura hacia postura erecta. Por lo que pudiéramos considerar que todas las desviaciones sobre el comportamiento metabólico de los nervios son provocadas por factores ambientales, dietéticos o de comportamiento, fuera de la dieta natural prevaleciente y el comportamiento en el ambiente donde la especie evolucionó. Un factor posible para explicar la variación en las pendientes de las distintas funciones Π_{re} , las cuales describen distintos órganos humanos, podrían depender de conductas sociales, como fumar, beber, tener sobrepeso, etc., lo que causa efectos crecientemente dañinos para la operación del cuerpo humano en su conjunto. Una primera interpretación física de estos resultados es la siguiente: La tasa de envejecimiento en los nervios es 3.43 veces menor que la tasa promedio de envejecimiento de la capacidad pulmonar, o también 2.64 veces menor que el promedio de envejecimiento de la actividad cardiaca.

3.6 Conclusiones

- Para el caso de las estructuras disipativas vivas auto organizadas en general se identificaron cuatro etapas cronológicas en función de su ritmo de producción específica de entropía (por unidad de masa o volumen): 1) una inicial más o menos de tipo exponencial, seguido de un decrecimiento lento en el ritmo de producción de entropía 2) una etapa caracterizada con un valor aproximadamente constante para la rapidez de producción de entropía, llamada estacionaria o de estado estacionario, (adultez), 3) envejecimiento en una etapa madura, con un decaimiento aproximadamente lineal de $\dot{s}(t)$ en el tiempo, y finalmente 4) falla catastrófica o escenario destructivo del sistema disipativo.
- En el marco de la termodinámica irreversible no lineal, y mediante el desarrollo de una teoría de rapidez de disipación promedio para estructuras disipativas las cuales operan mediante la realización de ciclos funcionales, se concluyó que los sistemas generan necesariamente una cantidad finita de entropía máxima ΔS_i (característica de cada sistema) y, que, por tanto, en operación continua duran una cantidad máxima de tiempo t_{fi} .
- El análisis aquí realizado permitió desarrollar una nueva teoría que describe los aspectos esenciales de los procesos de envejecimiento para cualquier tipo de sistema disipativo.
- La segunda ley de la termodinámica fue utilizada para explicar la duración finita de los estados estacionarios y simultáneamente, los procesos intrínsecos de pérdida progresiva de funcionalidad para sistemas disipativos no vivos, y la pérdida progresiva de funciones orgánicas en los sistemas disipativos vivos. Algunos de estos resultados teóricos obtenidos (como la ec. (3.10)) muestran de manera directa que, en primera aproximación, todo tipo de sistema disipativo tiene un máximo tiempo de operación continua inversamente proporcional a la función disipativa de Rayleigh del sistema, y directamente proporcional a su K_s , ambas características específicas de cada tipo de

sistema disipativo. Esta ecuación permitió mostrar de manera directa y cuantitativamente por qué en promedio las mujeres viven más que los hombres.

- Esperamos que futuros desarrollos de los conceptos simples aquí desarrollados, como la función fraccional remanente $\Pi_{re}(t)$ (ec. (3.16)), puedan contribuir en alguna medida a desarrollar programas para el cuidado preventivo de la salud humana, adicionales o complementarios a los implementados por los servicios gubernamentales de salud. Distintos valores de α corresponden a distintas tasas de envejecimiento de algún subsistema del cuerpo humano. Así para un órgano (fundamental o no) será posible coleccionar datos en poblaciones humanas y seleccionar a las personas con valores pequeños de α con respecto a la población promedio, para realizarles estudios acerca de sus formas de vida y alimentación para desarrollar medidas preventivas para el resto de la población. Es claro que el análisis previo es para el metabolismo basal promedio de la población, o bien está basado en un esquema estadístico y no es posible distinguir comportamientos personales como, por ejemplo, fumar, beber o conductas sexuales de riesgo.
- Figuras como nuestra figura (3.4) y el uso de la ec. (3.16), permiten en principio comparar el estado general de salud de un humano de edad x , con respecto al estado general de salud de la población correspondiente a esa edad de los seres que han llegado a la edad de 100 años. También determina la duración máxima de la vida para cierta persona que presenta valores distintos a los que corresponden al promedio de los que han alcanzado 100 años. Por ejemplo, después de evaluar el α correspondiente a personas centenarias, y conociendo el promedio de los valores numéricos para sus funcionalidades cardíacas, se puede determinar el valor que da la ec. (3.16) para una persona específica de edad x . De igual forma permite evaluar la diferencia entre la funcionalidad cardíaca de personas centenarias con el individuo en cuestión. Si consideramos la funcionalidad cardíaca de personas centenarias como un valor límite, entonces mediante el uso la ec. (3.16) para una persona específica se determinará estadísticamente su duración máxima de vida. Este tipo de análisis puede ser una

herramienta complementaria usual, barata y efectiva, que ayude a las evaluaciones estándar de la salud de grandes grupos de población. Para la evolución temporal del metabolismo basal en niños es necesario hacer otro estudio independiente.

- Se usaron valores promedio para el ritmo metabólico basal por unidad de peso en hombres y mujeres europeos para concluir que, en promedio, las mujeres viven más que los hombres, el valor teórico difiere del cociente experimental en tan sólo un 2.5% de error. Además, se calculó el parámetro de envejecimiento que mide el decaimiento funcional de los sistemas disipativos en cada ciclo para la producción específica de entropía de algunos órganos humanos y funciones fisiológicas.
- Se asumió una duración constante de los ciclos funcionales en la edad adulta, aun cuando se conoce que en esta etapa el metabolismo decrece con el tiempo. Por lo anterior sería deseable refinar este formalismo para incluir diferentes valores promedio y de la varianza de la duración de los ciclos en diferentes etapas de las estructuras disipativas vivas.
- La sustitución de órganos como forma de incrementar la esperanza de vida en humanos tiene un límite intrínseco al ritmo de envejecimiento del cerebro original. De la misma forma en cómo nuevas piezas colocadas en un auto viejo no incrementan su esperanza de vida hasta el infinito, aunque el auto llegue a un estado de mejora, nunca será completamente nuevo como lo fue alguna vez.
- Toda teoría microscópica del envejecimiento de seres vivos debe ser consistente con la segunda ley de la termodinámica. En otras palabras, la operación de las estructuras biológicas auto organizadas no es más que un mecanismo eficiente de degradación de la energía libre que se recibe del sol, y sólo implica un retraso en el cual el sistema disipativo biológico que se encuentra fuera del equilibrio, se aproxima inexorablemente al equilibrio termodinámico obedeciendo la segunda ley de la termodinámica.

Bibliografía:

[1] Schrödinger, E. (1992) "What Is Life? With Mind and Matter and Autobiographical Sketches." Cambridge University Press, Cambridge.
<http://dx.doi.org/10.1017/CBO9781139644129>

[2] Prigogine, I. (1945) "Etude thermodynamique des phénomènes irréversibles." Thèse d'agrégation présentée en 1945 à l'Université Libre de Bruxelles. Desoer, Liège, 1947. Académie Royale de Belgique. Bulletin de la Classe des Sciences, 31, 600.

[3] Prigogine, I. (1969) "Structure, Dissipation and Life. Theoretical Physics and Biology" Versailles, 1967. North-Holland Publ. Company, Amsterdam.

[4] Glansdorff, P. and Prigogine I. (1971) "Structure, Stabilité et Fluctuations", Masson, Paris. Thermodynamic Theory of Structure Stability and Fluctuations. Wiley and Sons, London.

[5] "The Nobel Prize in Chemistry" (1977) Ilya Prigogine. Award Ceremony Speech. Presentation Speech by Professor Stig Claesson of the Royal Academy of Sciences. (Translation from the Swedish Text)

[6] Feinberg, A.A. and Widom, A. (2000) "On Thermodynamic Reliability Engineering." IEEE Transactions on Reliability, 49, 136-146.

[7] Kirkwood, T.B. and Austad, S.N. (2000) "Why Do We Age?" Nature, 408, 233-238.

<http://dx.doi.org/10.1038/35041682>

[8] Partridge, L. and Gems, D. (2002) "Ageing: A Lethal Side-Effect." Nature, 418, 921-921. <http://dx.doi.org/10.1038/418921a>

[9] Prigogine, I. (1967) "Thermodynamics of Irreversible Process." Charles C. Thomas Publisher, Springfield.

[10] Glaser, R. (1999) "Biophysics." Springer-Verlag, New York.

- [11] Glansdorf, P. and Prigogine, I. (1971) "Thermodynamical Theory of Structures, Stability and Fluctuations." Wiley Interscience, New York.
- [12] Guyton, A.C. (1976) "Textbook of Medical Physiology." 5th Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 952.
- [13] Cutler, R.G. (1978) "Evolutionary Biology of Senescence." In: Behnke, J.A., Finch, C.E. and Moment, G.B., Eds., The Biology of Aging, Plenum Press, New York, 311-360.
http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4613-3994-6_20
- [14] Sommerfeld, A. (1972) "Mechanics" Lectures on Theoretical Physics, Volume I. Paperback Edition, 6th Printing, Academic Press, Inc., Waltham, 181.
- [15] Durnin, J.V.G.A. (1981) "Basal Metabolic Rate in Man." University of Glasgow Glasgow Scotland. Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation on Energy and Protein Requirements Rome, 5-17 October.
<http://www.fao.org/docrep/meeting/004/m2845e/m2845e00.htm>
- [16] Sparreboom, A. and Verweij, J. (2003) "Paclitaxel Pharmacokinetics, Threshold Models, and Dosing Strategies." Journal of Clinical Oncology, 21, 2803-2804.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.99.038>
- [17] (2006) "Health and Food." Fieldwork November, December 2005. Special Eurobarometer. European Commission.
http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_246_en.pdf
- [18] WHO (2013) "WHO Life Expectancy."
<http://apps.who.int/gho/data/node.main.688?lang=en>

Capítulo 4

Caenorhabditis elegans.

En este capítulo se abordará la aplicación de la teoría de envejecimiento al caso de *C. elegans*, por cuanto: 1). En 1974, Sydney Brenner inició investigaciones en el desarrollo biológico y molecular del nematodo, y a partir de entonces se ha usado recurrentemente por varios investigadores como organismo modelo para una gran variedad de temas, debido a sus características de fácil manejo y estudio, entre las que se encuentran su transparencia, que permite la observación de la diferenciación celular y de los procesos de desarrollo, manteniendo al organismo íntegro. 2). En este sistema biológico cerca del 35% de sus genes tienen homólogos en los del humano, y algunos de ellos pueden funcionar de manera similar a los genes de los mamíferos. 3). Además, a pesar de que el gusano no tiene corazón, tiene una faringe – un tubo muscular que "bombea" los alimentos dentro de su sistema – la cual es similar en muchos sentidos a un corazón. Tiene un ritmo intrínseco – análogo al del sistema circulatorio de organismos superiores – que responde a las señales neuronales acelerando o ralentizando su ritmo. Por lo cual recientemente se ha considerado que puede ser un modelo precursor de las funciones cardíacas en organismos superiores. 4).

Y más allá de lo anterior, se puede considerar que, dado el tamaño del gusano, los ciclos de presión y descompresión producidos por la contracción y relajación del músculo faríngeo del *C. elegans*, producen ondas de tensión-compresión por todo su organismo, las cuales son responsables de la producción de ondas de alimentación y retiro de desechos a nivel celular.

4.1 Introducción.

C. elegans es un gusano nemátodo (redondo) de vida libre, transparente, de 1 milímetro de largo, que habita en suelos templados alrededor del mundo y normalmente se alimenta de microbios, especialmente de bacterias que crecen en materia orgánica en descomposición [1]. En el laboratorio es común cultivarlos en medios líquidos o cajas de Petri con agar como medio de cultivo y alimentarlos con bacterias, principalmente *E. coli*.

Su cuerpo consta de un sólo segmento y carece de sistemas respiratorio y circulatorio. La anatomía básica incluye una boca, faringe, intestino, gónadas y una cutícula de colágeno. Si bien no tiene ojos, cuenta con células sensibles a la luz, que le permite evitar entornos luminosos en los cuales no existen condiciones para su supervivencia y que le producirían parálisis y luego la muerte [2]. La faringe actúa como una bomba neuromuscular [3] que succiona alimento por la cabeza, donde se muele, y posteriormente lo transporta directamente hasta el intestino con ayuda de células valvulares a una tasa de entre 200 y 300 ciclos por minuto [4], lo que constituye el sistema nutricional del nematodo, y que es muy semejante al sistema cardíaco de otros seres vivos [5-7]. El sistema neuronal de la faringe está formado por un conjunto de 20 neuronas, y es el encargado de controlar sus movimientos [8].

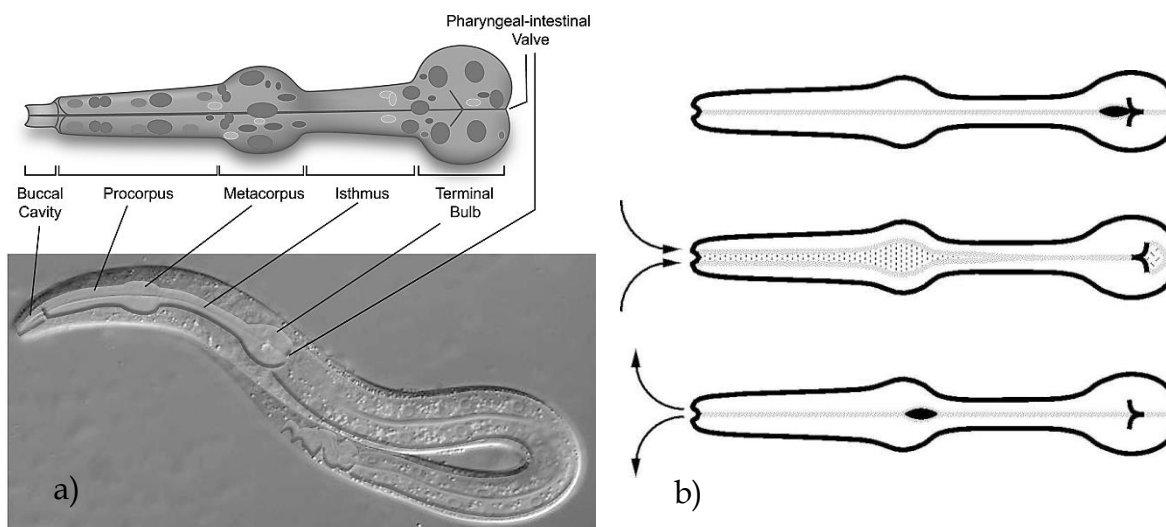


Figura 4.1. a) Tracto digestivo de *C. elegans* donde se muestra la cavidad bucal seguida de la faringe y los intestinos anterior y posterior. En la parte superior se muestran los componentes principales de la faringe [3]. b) Fases del bombeo faríngeo, donde se observa la simultaneidad de las contracciones del corpus (procorpus y metacarpus), y la peristalsis del istmus y el bulbo terminal [6].

La mayoría de los especímenes adultos son hermafroditas, y aproximadamente sólo uno de cada mil es macho. Los hermafroditas que se auto inseminan pueden poner del orden de 300 huevos, mientras que la inseminación por un macho da lugar a más de 1,000 huevos.

Para la cepa de laboratorio N2 (libre), cultivada a 20° C, la esperanza de vida media está entre 15 y 21 días, y su tiempo de desarrollo de huevo a adulto fértil, a través de 4 etapas larvales, ocurre en 4 días aproximadamente [9-11].

En condiciones naturales, *C. elegans* puede ser encontrado en jardines, pilas de composta, y principalmente en materia vegetal en descomposición en situaciones de oscuridad, donde es común que existan especímenes con infecciones debidas a hongos Microsporidia, en particular *Nematocida parisii*, que se reproduce en el intestino, entre otros agentes patógenos.

A pesar de su sencillez anatómica, cuenta con: capacidad de buscar alimento, gusto, olfato, respuesta a estímulos luminosos, táctiles y de cambio de temperatura del medio. Además de presentar comportamientos sociales, memoria y aprendizaje [12, 13].

Las dimensiones y la densidad consideradas para *C. elegans* en este estudio son: longitud 1 mm, área transversal $1.96 * 10^{-3} \text{ mm}^2$, volumen $1.96 * 10^{-3} \text{ mm}^3$; y considerando que el nemátodo tiene una densidad de $1.074 * 10^{-3} \text{ g/mm}^3$ [14], su masa corporal será de:

$$m_{body} = \left(1.074 * 10^{-3} \frac{\text{g}}{\text{mm}^3}\right)(1.96 * 10^{-3} \text{mm}^3) = 2.10 * 10^{-6} \text{g}. \quad (4.1).$$

4.2 Investigación.

En 1963, Sydney Brenner propuso el uso de *C. elegans* para tomarlo como modelo en la investigación, principalmente, en el área de desarrollo neuronal animal, al ser uno de los organismos más sencillo con sistema nervioso, que en el caso de la variedad hermafrodita está compuesto de 302 neuronas, cuya ubicación ha sido estudiada a detalle y que muestra una disposición de red de mundo pequeño [15]. La totalidad del número de células en etapa adulta es de 1031.

Las distintas cepas son fáciles de adquirir y se pueden mantener latentes a bajas temperaturas en nitrógeno líquido por periodos prolongados sin afectar su funcionamiento natural. En 2002 fue el primer organismo multicelular del cual se obtuvo su secuencia genómica completa, observando que cerca del 35% de sus genes tienen homólogos en los

del humano, y algunos de ellos pueden funcionar de manera similar a los genes de los mamíferos.

En 1974 Brenner inició investigaciones en el desarrollo biológico y molecular del nematodo, y a partir de entonces se ha usado recurrentemente por varios investigadores como organismo modelo para una gran variedad de temas, debido a sus características de fácil manejo y estudio, entre las que se encuentran su transparencia, que permite la observación de la diferenciación celular y de los procesos de desarrollo, manteniendo al organismo íntegro. La modificación de la sugerencia original de Brenner puede valorarse por su fruto en materia de investigación de frontera.

El premio Nobel de Fisiología y Medicina del año 2002 fue otorgado a Sydney Brenner, H. Robert Horvitz y John E. Sulston por sus trabajos con *C. elegans* sobre la muerte celular programada y el establecimiento del nematodo como modelo animal para el estudio de este y otros procesos fundamentales del desarrollo. Mientras que, en 2006, también en Fisiología y Medicina fue entregado a Andrew Z. Fire y Craig C. Mello por su descripción de un mecanismo fundamental en el control del flujo de información genética, y en 2008 fue entregado un Nobel de Química compartido entre Osamu Shimomura, Martin Chalfie y Roger Y. Tsien “por su descubrimiento y desarrollo de la proteína verde fluorescente (GFP, por sus siglas en inglés), herramienta indispensable para la biología y la medicina modernas”. A Chalfie se le ocurrió que, si se lograba pegar la GFP a otras proteínas, podía servir para marcarlas de manera visible y seguirles el paso. Tras años de trabajo, en la portada de la revista Science de febrero de 1994 apareció la fotografía de un *C. elegans* brillando con un color verde intenso.

4.2.1 Líneas de investigación en envejecimiento de *C. elegans*.

Las primeras investigaciones en el envejecimiento de *C. elegans* se centraron en el análisis de varios genes relacionados con el aumento o aletargamiento de la vida de los nemátodos. Esta es la principal línea de investigación de los últimos años que abarca estudios en el funcionamiento de las mitocondrias y los distintos estados de evolución y de resistencia a factores externos presentes en el genoma del gusano.

Otra línea de investigación, llamada teoría de los radicales libres, analiza cómo distintas especies reactivas de oxígeno (ROS) interactúan químicamente con las células causando daños macromoleculares irreparables, sin embargo, algunas evidencias sugieren

que las reacciones oxidativas en pequeña escala son necesarias para el correcto funcionamiento de distintos procesos mitocondriales [9].

A continuación se describe a las cepas modificadas genéticamente, utilizadas en estudios en los que se apoya este capítulo de la tesis:

- age-1 y daf-2

Son genes que están relacionados con la formación de larvas *dauer*, un estadio que se presenta durante el desarrollo como respuesta a condiciones ambientales adversas (altas temperaturas, falta de alimento y/o altas concentraciones de feromonas producidas por los mismos gusanos y que activan este estado) que producen tensión en el nematodo, manteniéndolo latente hasta por 6 meses, tiempo en el cual también ocurre un daño acumulativo con el tiempo, pero menor que en las fases de larva y adulta. daf-2 y age-1 activan receptores de moléculas necesarias para la formación de la larva, y adicionalmente age-1 es resistente al estrés oxidativo [16-18].

- clk-1

Mutaciones en el gen clk-1 afectan la frecuencia y duración de los procesos celulares, lo que puede producir un aumento en la esperanza de vida de la etapa adulta, así como en las demás etapas del desarrollo al disminuir la rapidez de producción de daño acumulativo. Debido a que los mutantes clk-1 y daf-2 tienen una mayor esperanza de vida por separado, en varias investigaciones [17-19] se buscó determinar si los genes tienen funciones semejantes, para lo que se produjo el mutante doble clk-1; daf-2 donde se observó que ambos genes forman parte de procesos que controlaban la duración de la vida por separado y sus efectos son acumulativos en la disminución del daño funcional producido por el envejecimiento.

- mev-1

Esta fue la primera mutación mitocondrial identificada en *C. elegans*, realizada en estudios de producción de estrés por reactivos oxidantes dentro de las células [19, 20]. Esta mutación se detectó como un error que produce hipersensibilidad al oxígeno al aumentar su concentración en el medio de cultivo, lo que agranda el daño oxidativo en las células, disminuyendo la fecundidad y acortando la esperanza de vida.

4.3 Datos Experimentales para *C. elegans* obtenidos de la bibliografía y su análisis en función de la teoría de envejecimiento

Para entender el comportamiento del envejecimiento en el nematodo *C. elegans* se han llevado a cabo varios estudios que han probado que éste es dependiente de varios factores que pueden ser externos, como la temperatura del medio de cultivo [18, 21], la cantidad de alimento disponible [18] y la concentración de oxígeno molecular (O_2) en el medio [20]; así mismo se puede ver afectado por parámetros intrínsecos al gusano, tales como el área corporal y el gasto metabólico [17]. El envejecimiento del organismo también produce cambios en el consumo de oxígeno y la producción de adenosín trifosfato (ATP), así como en su aprovechamiento [19], de acuerdo al aumento del daño funcional acumulado con el paso del tiempo.

De los datos presentados por Hekimi et al., en su figura 4 [21], se observa que entre la duración de la etapa de desarrollo de *C. elegans* y su esperanza de vida adulta, ambas en

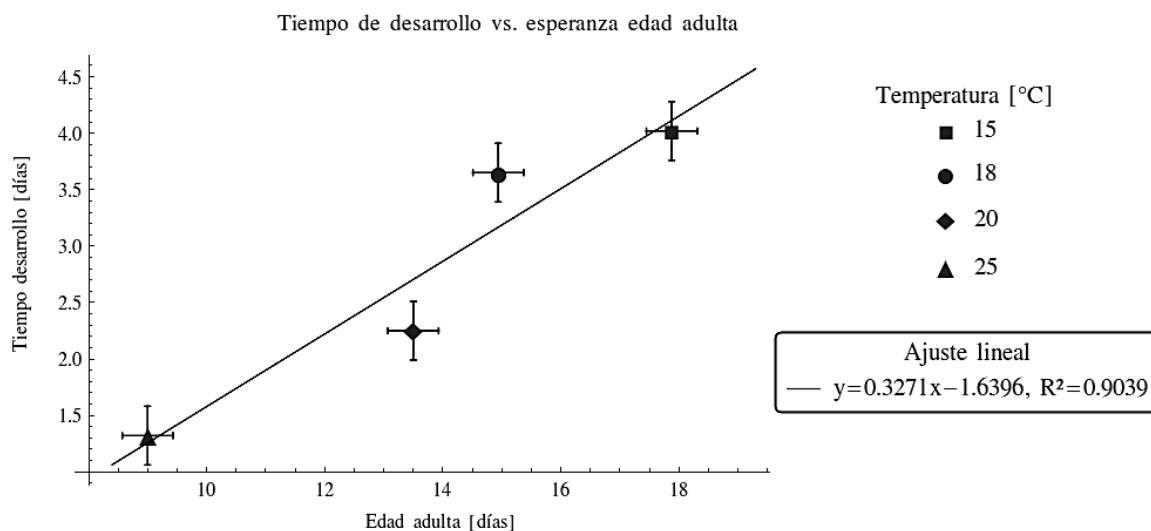


Figura 4.2. Relación proporcional entre los tiempos de desarrollo y la esperanza de vida adulta media para 4 cultivos de cepa wild N2 a distinta temperatura. Cada punto representa al menos a 50 individuos bajo las mismas condiciones experimentales [21].

días, existe una relación estrictamente proporcional, donde a menor temperatura de cultivo, la etapa de desarrollo se retrasa y la etapa adulta aumenta de duración para varias cepas. La etapa de desarrollo, $t_{desarrollo}$ más la esperanza de vida adulta, t_{adulto} dan como resultado la esperanza de vida media v_m de cada cepa. En particular para el tipo libre N2 se presentan los datos de la figura 4.2:

De estos resultados se observa que la temperatura del medio en que se desarrolla el nematodo influye notablemente (de manera inversa) en la duración de la vida media v_m , datos que se presentan en la figura 4.3:

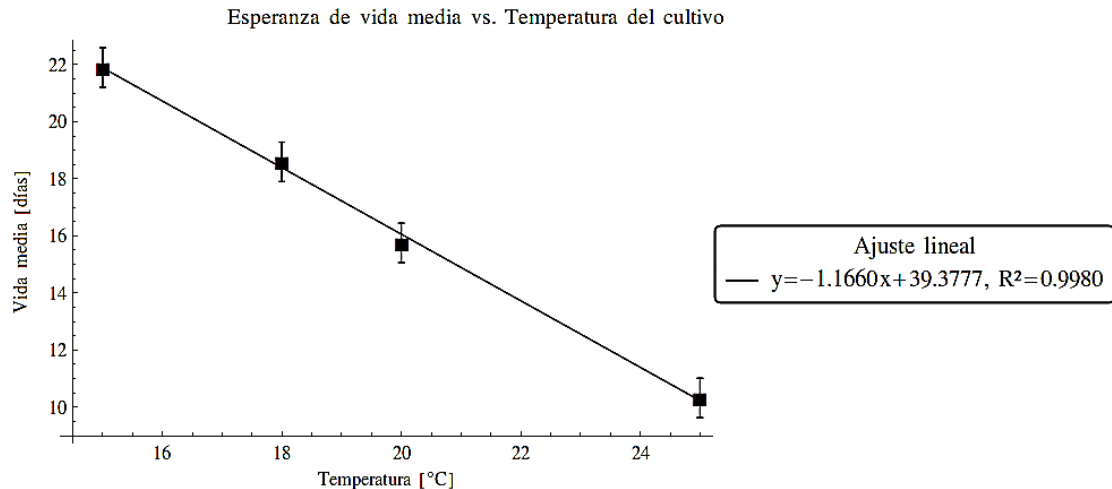


Figura 4.3. Esperanza de vida media vs. temperatura de cultivo para los conjuntos de valores de la fig. 4.2 . Se observa que existe un decrecimiento lineal de la vida media con el incremento de temperatura en el intervalo registrado.

Existe un decrecimiento lineal de la vida media con el incremento de temperatura para el rango de temperaturas estudiado en [21], en particular esto significa que, por cada grado de aumento de temperatura, ocurre una disminución de 0.85 días. Así a los 15 °C existe una disminución de 3.86 % de la esperanza de vida media por incremento de 1 °C.

Por otro lado, Klass [18] presenta los resultados citados en la figura 4.4 para especímenes de la cepa salvaje Bristol (N2) de *C. elegans* que fueron cultivados de manera individual en contenedores con medio de cultivo de agar, en al menos 25 ocasiones para cada temperatura especificada.

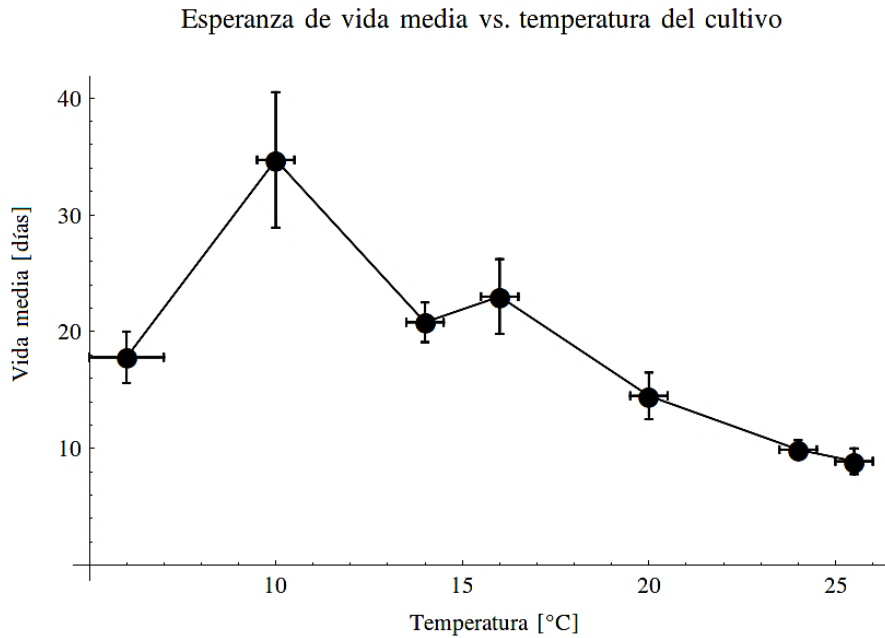


Figura 4.4. Esperanza de vida media para distintas temperaturas de cultivo, donde se muestra que existe una región entre 16 °C y 25.5 °C para la cual hay una dependencia lineal entre ambas cantidades.

Klass obtiene una duración máxima de esperanza de vida a los 10 °C, y una relación lineal entre 16 y 25.5 °C para sus valores reportados, y comenta que fuera de estos límites la relación lineal entre valores deja de ser válida, además Klass toma el inverso de la esperanza de vida media y lo grafica contra la temperatura, para obtener los parámetros de la relación lineal existente, los cuales se muestran a continuación en la figura 4.5:

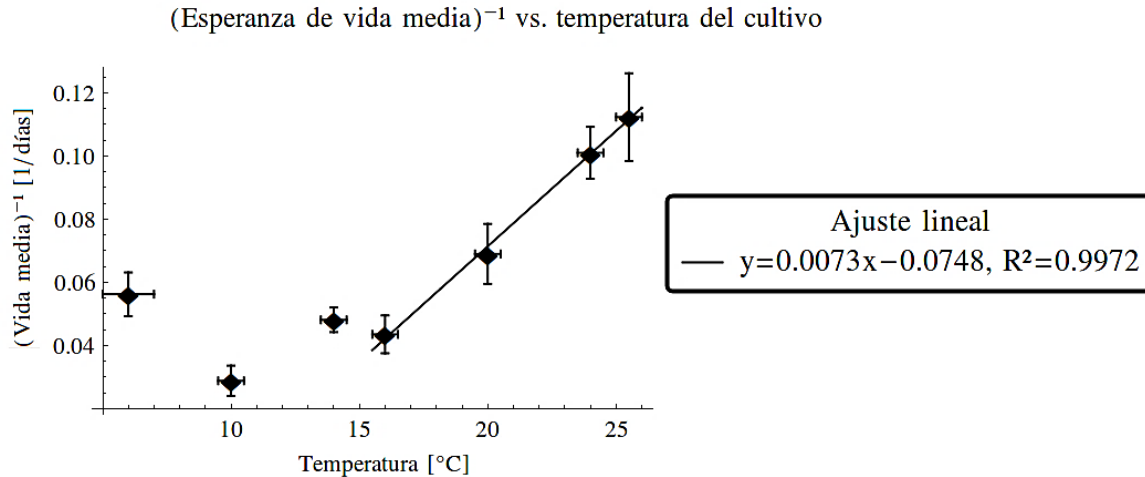


Figura 4.5. Inverso de la esperanza de vida vs. temperatura de los cultivos. El ajuste es lineal entre 16 y 25.5 °C.

Además, Klass presenta resultados para la esperanza de vida media y la producción total de huevos en función de distintas concentraciones de *E. coli* como fuente nutricional en el medio de cultivo a 20 °C. Estos resultados se presentan en la figura 4.6, gráfica de tipo log-log:

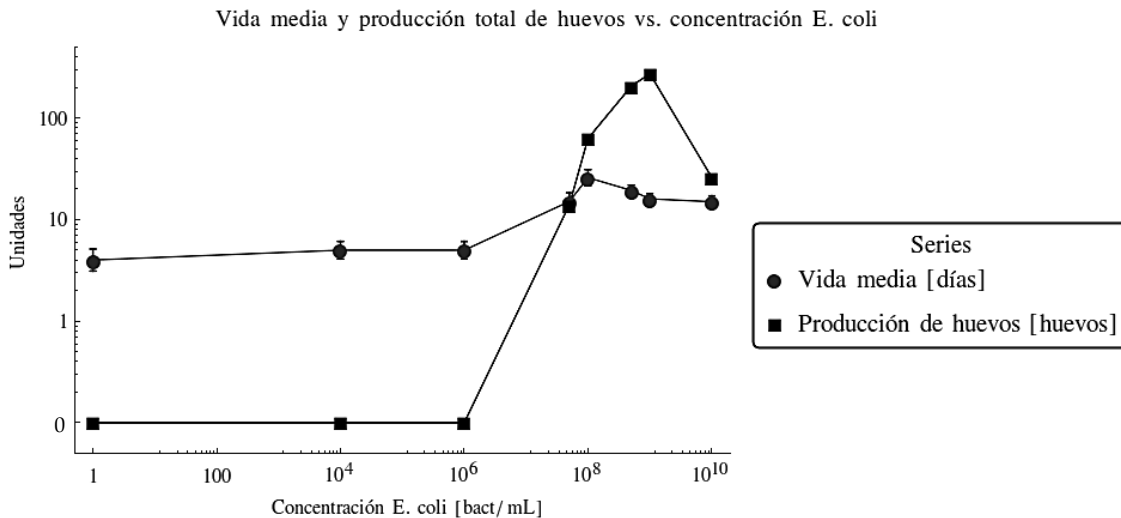


Figura 4.6. Esperanza de vida media y producción total de huevos en función de la concentración de bacterias *E. coli* en el medio de cultivo. Cada punto representa al menos a 50 individuos bajo las mismas condiciones experimentales, esta gráfica fue construida con datos tabulados en la referencia [18].

De esta gráfica se observa que cuando la fuente de alimento va de 1 a 10⁶ bacterias/mL por día, no existe producción de huevos y que la vida media es casi constante.

Para concentraciones de *E. coli* de 10^6 a 10^9 bacterias/mL por día, la producción de huevos crece de forma monótona alcanzando un valor máximo a 10^9 bact/mL. Mientras que la vida media alcanza un valor máximo a 10^8 bact/mL por día y luego decae hasta un valor de 10 días. Estos resultados indican que además de la temperatura del medio, la cantidad de alimento disponible representa otra variable que afecta tanto al desarrollo de los nematodos y sus funciones reproductivas, así como a su esperanza de vida.

A la vez que la esperanza de vida media se modifica con la temperatura del cultivo, el gasto metabólico, en nW, también cambia, como lo muestran Van Voorhies y Ward [17] para la cepa wild tipo N2, cultivada entre 10 y 25 °C, en donde se usaron 50 especímenes por experimento por duplicado, para obtener los resultados citados en la figura 4.7:

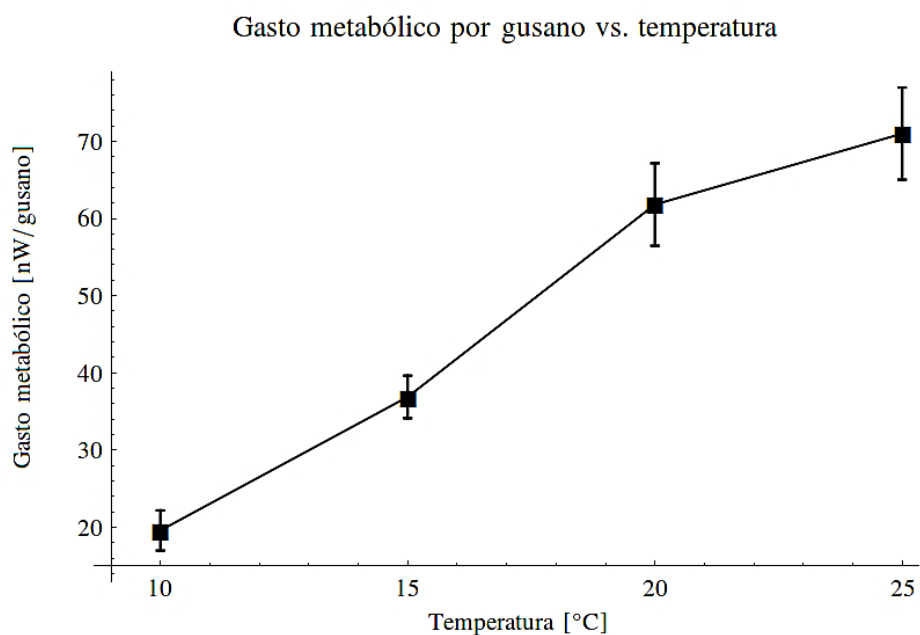


Figura 4.7. Gasto metabólico por gusano vs. temperatura del cultivo. Los gastos metabólicos fueron obtenidos al comparar gusanos de una edad y un desarrollo corporal equivalentes a la etapa adulta. Cada punto equivale a 100 nematodos bajo dos experimentos de 50 especímenes cada uno. Gráfica construida con datos de referencia [17].

Para la esperanza de vida media de los gusanos en estos experimentos se obtuvieron los resultados de la figura 4.8, según los reportan Van Voorhies y Ward:

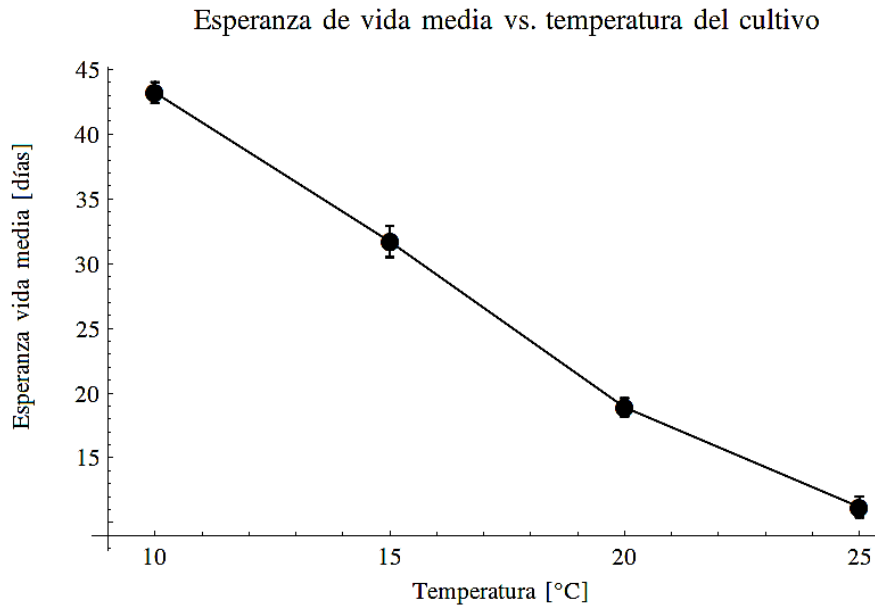


Figura 4.8. Esperanza de vida media vs. temperatura de los cultivos de $n = 50$ gusanos cada uno por duplicado. Así cada punto representa un total de 100 gusanos, al igual que en la figura 4.7. Gráfica construida con datos de referencia [17].

Combinando estos resultados en función de la temperatura de los cultivos obtenemos la figura 4.9 de esperanza de vida media vs. gasto metabólico por gusano:

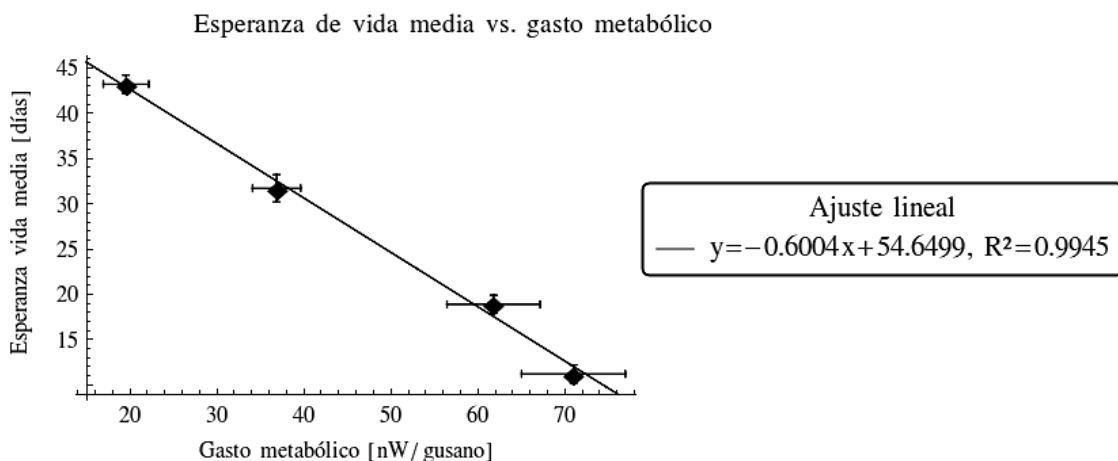


Figura 4.9. Esperanza de vida media vs. gasto metabólico en nW/gusano, de acuerdo a los datos reportados en [17]. El primer punto de izquierda a derecha corresponde a una temperatura de cultivo de 10 °C, el segundo a 15 °C, el tercero a 20 °C y el cuarto a 25 °C. Se muestran nuestros datos para los parámetros de ajuste. Cada punto representa el promedio de los valores de 100 gusanos diferentes.

Esta última grafica muestra la existencia de una relación lineal negativa entre la esperanza de vida media y el gasto metabólico por gusano existente en este rango de temperaturas, de forma que, a mayor temperatura, menor esperanza de vida y mayor gasto metabólico presentan los gusanitos, y viceversa a menor temperatura.

Otro análisis similar para el gasto metabólico por gusano pero en función de la edad, fue realizado por Van Voorhies y Ward [17] para las cepas wild tipo N2, age-1, daf-2 y clk-1; daf-2, desde los 3 hasta los 12 días de edad de los especímenes, en los inicios de su etapa adulta. Las mediciones se realizaron en 6 experimentos para cada cepa, conteniendo 50 gusanos cada uno, a una temperatura constante de 20 °C. Los resultados obtenidos por estos autores se muestran en la figura 4.10:

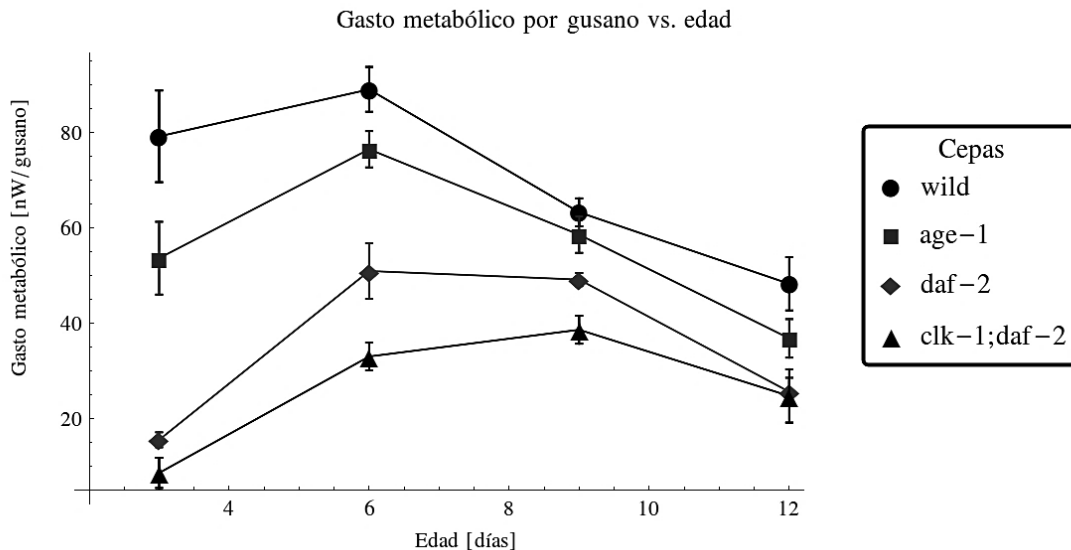


Figura 4.10. Gasto metabólico por gusano para los días 3 a 12 de edad de los especímenes de 4 distintas cepas. En total se realizaron 24 experimentos, 6 por cada cepa diferente, donde cada uno de ellos contenía 50 gusanos al inicio de las mediciones.

En el mismo artículo [17], se presenta una gráfica que muestra el área corporal de los gusanos con respecto a su edad, la cual fue obtenida al analizar poblaciones de 15 individuos de cada cepa en un medio de cultivo a temperatura constante de 20 °C. Estos resultados se muestran en la figura 4.11:

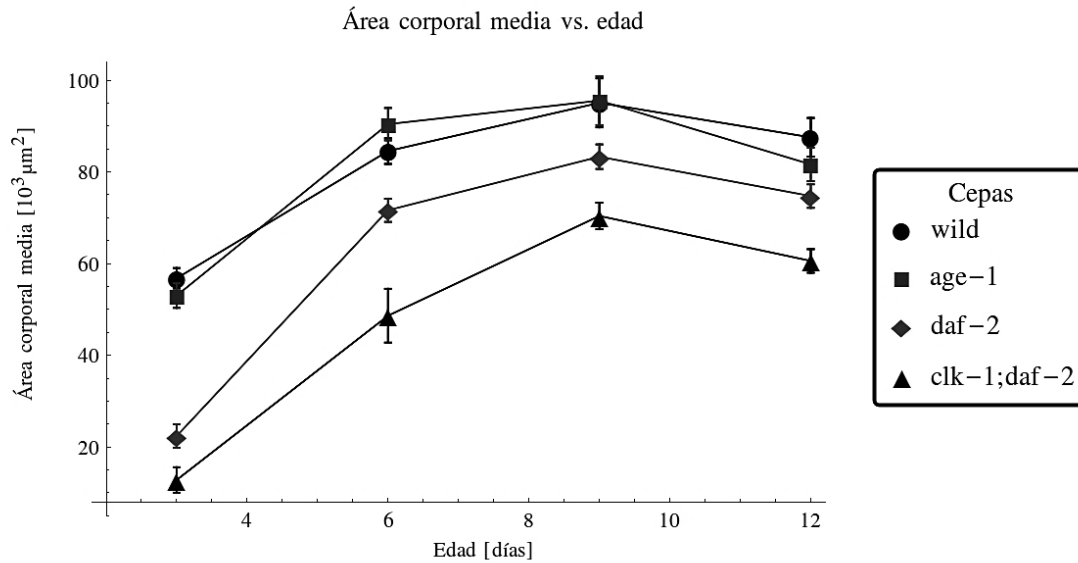


Figura 4.11. Área corporal de los nematodos vs. edad para 4 cepas distintas. Los especímenes correspondientes a la cepa N2 eran hermafroditas, mientras que para el resto variaban de sexos. Mediciones realizadas sobre 15 individuos de cada cepa a una temperatura constante de 20 °C.

Al representar las gráficas 4.10 y 4.11 series de datos de los *C. elegans* que cubren el mismo periodo de vida, se pueden integrar en una nueva gráfica, mostrada en la figura 4.12. Esta gráfica relaciona al gasto metabólico con el área corporal media de los gusanos por medio de su cociente para distintos tiempos a partir del inicio de la etapa adulta:

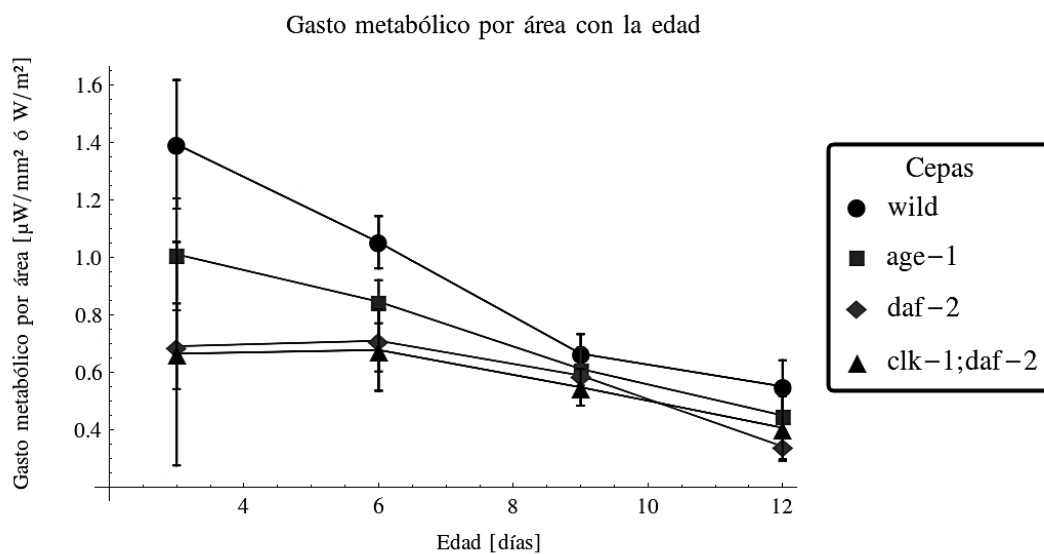


Figura 4.12. Gasto metabólico por área para un gusano *C. elegans* en función de la edad a partir del tercer día. Se observa que existe un decaimiento de este cociente con la edad, que corresponde a los primeros días de la etapa adulta del nematodo.

A los datos de cada cepa se les realizan ajustes lineales, obteniendo los parámetros de ajuste mostrados en la figura 4.13:

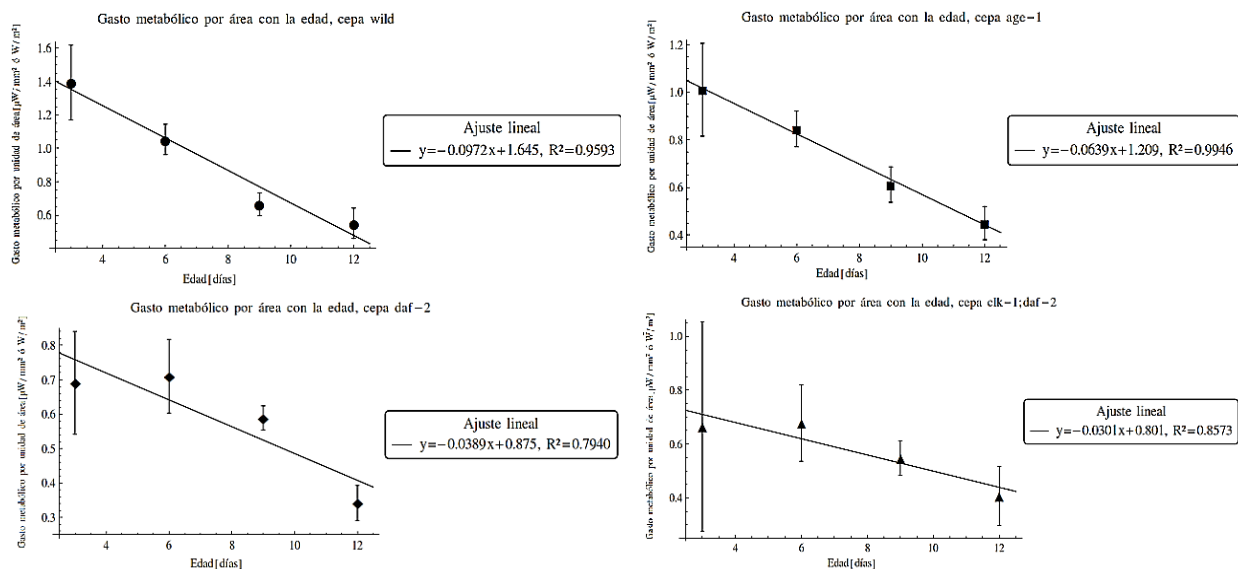


Figura 4.13. Ajustes lineales para cada serie de datos de las cepas analizadas en la figura 4.12. Se observa que el gasto metabólico por unidad de área decae de manera lineal en el tiempo para cada una de las cepas, a pesar de que el área corporal de los gusanos disminuye a partir del día 9 de vida.

Estos ajustes indican que el gasto metabólico por área de los gusanos de todas las cepas analizadas disminuye con el tiempo, aunque tanto el gasto metabólico como el área corporal de los nemátodos cambian con la edad.

En cuanto a la duración de la vida de *C. elegans* en función de la concentración de O_2 en el medio de cultivo, Honda et al. [20] presentan datos tanto para la esperanza de vida media como para la vida máxima, véase la figura 4.14.

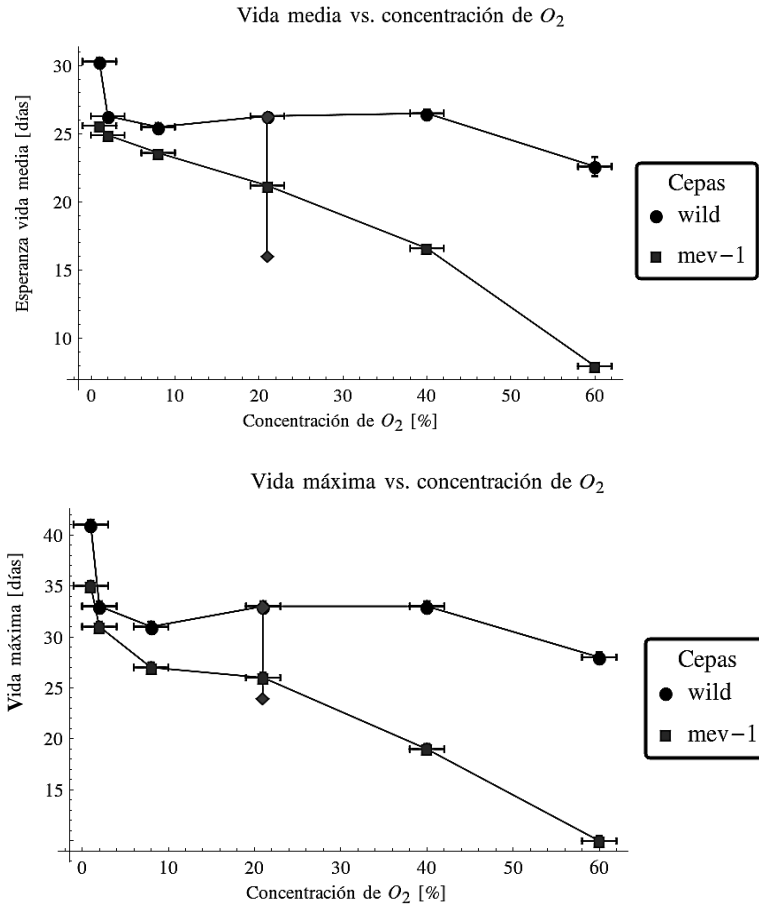


Figura 4.14. Esperanzas de vida media (gráfica superior) y vida máxima (gráfica inferior) en función de la concentración de O_2 en el medio. Cada punto en cualquier gráfica representa un conjunto de al menos 20 gusanos bajo las mismas condiciones experimentales. La figura superior se elaboró a partir de datos de una tabla de la referencia [20], mientras que la figura inferior se rehizo cambiando las escalas reportadas en la referencia [20]. Para propósitos de ilustración de repetibilidad de datos entre distintos grupos de investigadores, se presentan los datos de esperanza de vida media y vida máxima para concentración atmosférica de oxígeno a 20.95 % [22] como líneas verticales que abarcan los resultados reportados en la literatura [4, 23 y 24].

Para obtener ambas series de valores, Honda et al. [20] utilizaron las cepas wild N2 (Bristol) y la mev-1, modificada genéticamente, tomando poblaciones hermafroditas que fueron cultivadas a 20 °C, los nematodos fueron expuestos a distintas concentraciones de O_2 a partir del cuarto día de vida, ya en la etapa adulta. Donde la atmósfera local se mantenía a concentración constante de O_2 con la ayuda de bombas que inyectaban O_2 y N_2 a las cámaras de cultivo de tal forma que se mezclaran obteniendo los valores de concentración deseados. Los gases del sistema fueron renovados cada 24 horas.

Estos resultados muestran que la concentración de O₂ afecta la esperanza de vida de los gusanitos de manera inversa, siendo elevada la disminución del tiempo de vida al aumentar hasta 10 % la concentración de O₂ en el medio, para luego estabilizarse hasta un 40 % (e incluso aumentar en la cepa wild para valores entre 10% y 20%), y finalmente disminuir de nuevo a 60 %.

Para la concentración de O₂ atmosférico, 20.95 %, se muestran los rangos de esperanza de vida media y máxima reportados por varios experimentos de cultivos llevados a cabo a temperatura constante de 20°C, y citados en este capítulo, ver [4, 23 y 24].

El consumo de O₂ en la edad adulta de tres cepas distintas de *C. elegans* fue estudiado por Vanfleteren y Braeckman [19], las poblaciones se mantuvieron a una temperatura constante de 24 °C presentando los resultados de la figura 4.15:

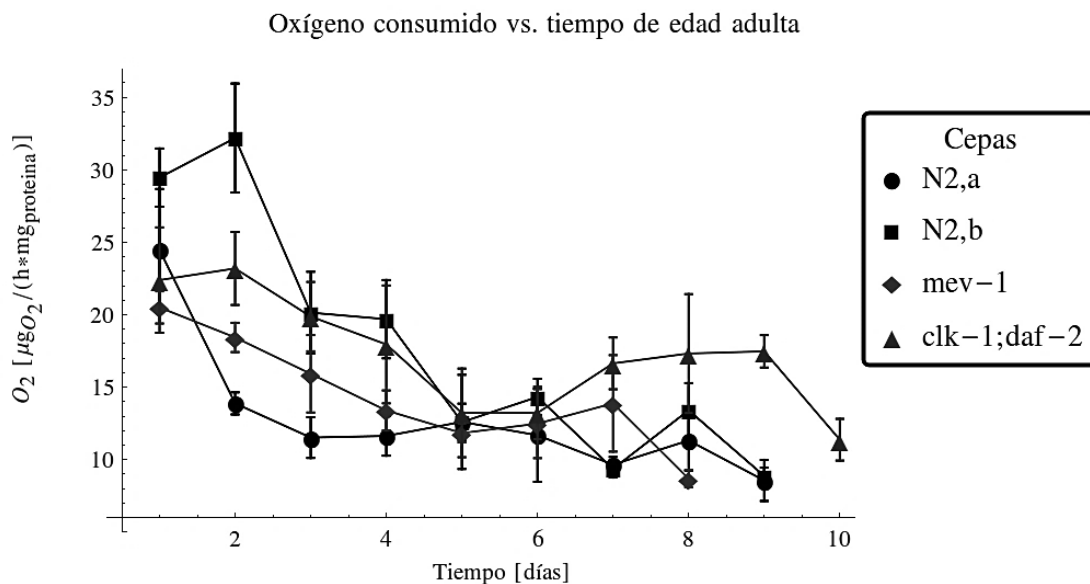


Figura 4.15. Oxígeno consumido en microgramos por hora por miligramo de proteína presente en tres cepas de *C. elegans*. Se realizaron dos experimentos sobre la cepa wild N2, que se etiquetan como a y b en esta gráfica. El tiempo cero corresponde al inicio de la etapa post reproductiva, que se toma a partir del día cinco de la etapa adulta [19].

Estas series de datos fueron analizadas de manera individual, por medio de ajustes lineales, obteniendo los siguientes resultados mostrados en la figura 4.16. En esta figura se muestra que el decaimiento en el consumo de oxígeno ocurre de manera exponencial al inicio de la etapa post reproductiva, y transcurridos dos días la disminución se comporta de manera lineal, excepto para la cepa mev-1 donde el decaimiento es lineal en todo tiempo.

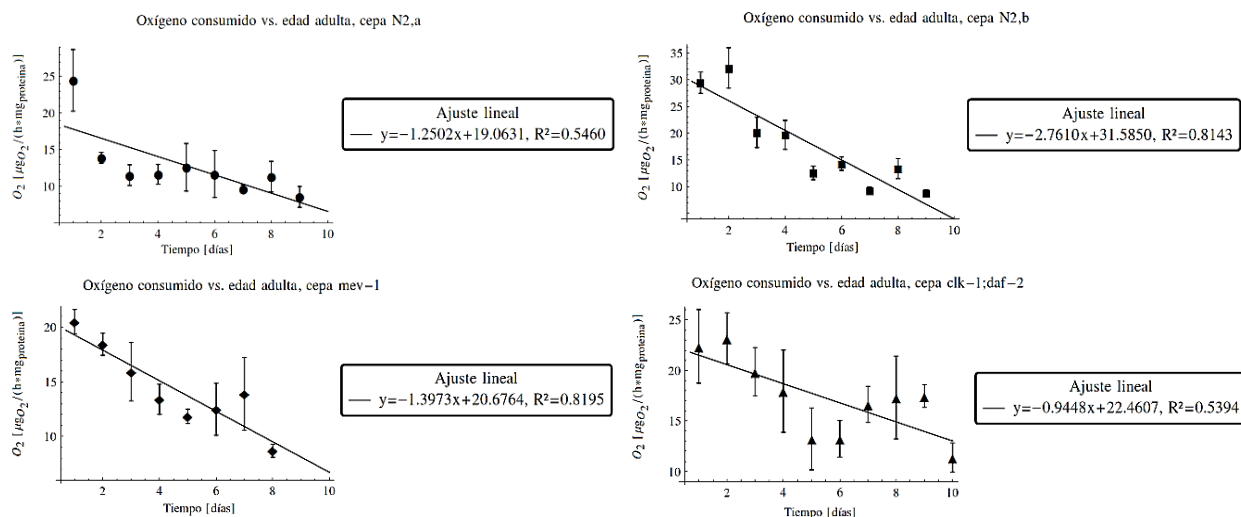


Figura 4.16. Ajustes lineales para las series de datos de la figura 4.15. Los resultados muestran que el consumo de O_2 por las distintas cepas de *C. elegans* analizadas decae de manera exponencial los primeros días de vida [19], y posteriormente esta disminución ocurre de manera lineal.

Además, en el artículo de Vanfleteren y Braeckman [19] se analizó la producción de adenosín trifosfato (ATP), el cual sirve de fuente instantánea de energía para estos seres en sus procesos metabólicos, de forma que la variación en la producción de ATP muestra cambios en la tasa metabólica específica, y por tanto, en la funcionalidad fraccional remanente, véase las ecuaciones (3.15) y (3.16). Los resultados del estudio fueron analizados de acuerdo a la teoría termodinámica de disipación de energía por medio de ciclos, tomando la función fraccional remanente como la razón entre el valor máximo promedio de producción de ATP (obtenido al inicio de la etapa post reproductiva) para todas las cepas y la producción posterior en cada día, realizando el cociente en cada dato reportado, los resultados se muestran en la figura 4.17.

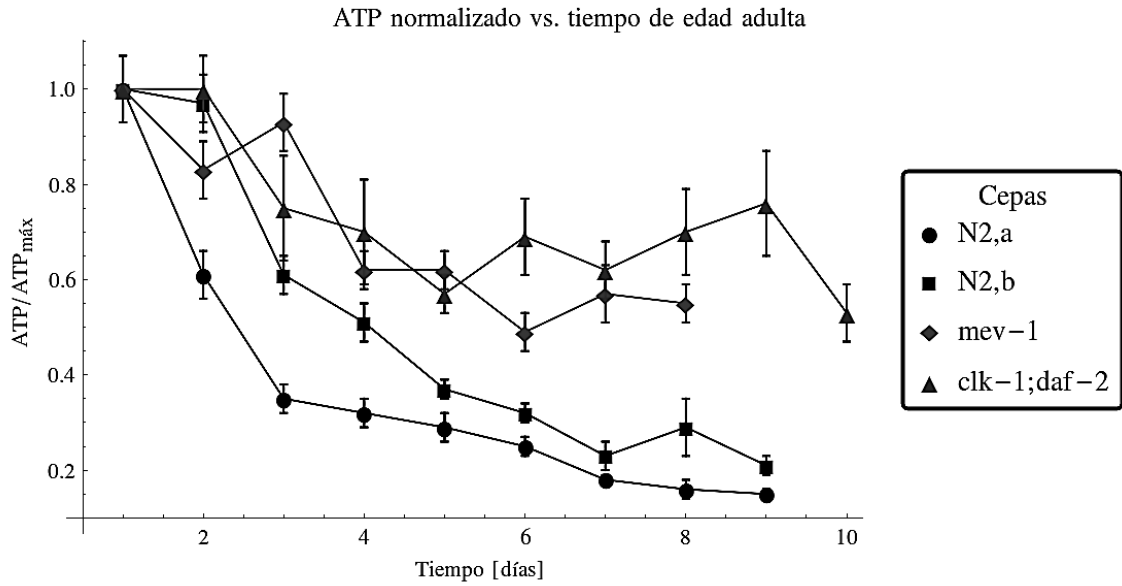


Figura 4.17. Cociente de ATP producido entre ATP máximo promedio en días posteriores al inicio de la etapa post reproductiva. Se tiene que esta cantidad fraccional es equivalente a la funcionalidad fraccional remanente de nuestra teoría de disipación de energía por medio de ciclos, de acuerdo a la ec. (3.15). Datos originales obtenidos a 24 °C por [19].

Llevando a cabo ajustes lineales sobre estas series de datos se obtiene lo mostrado en la figura 4.18.

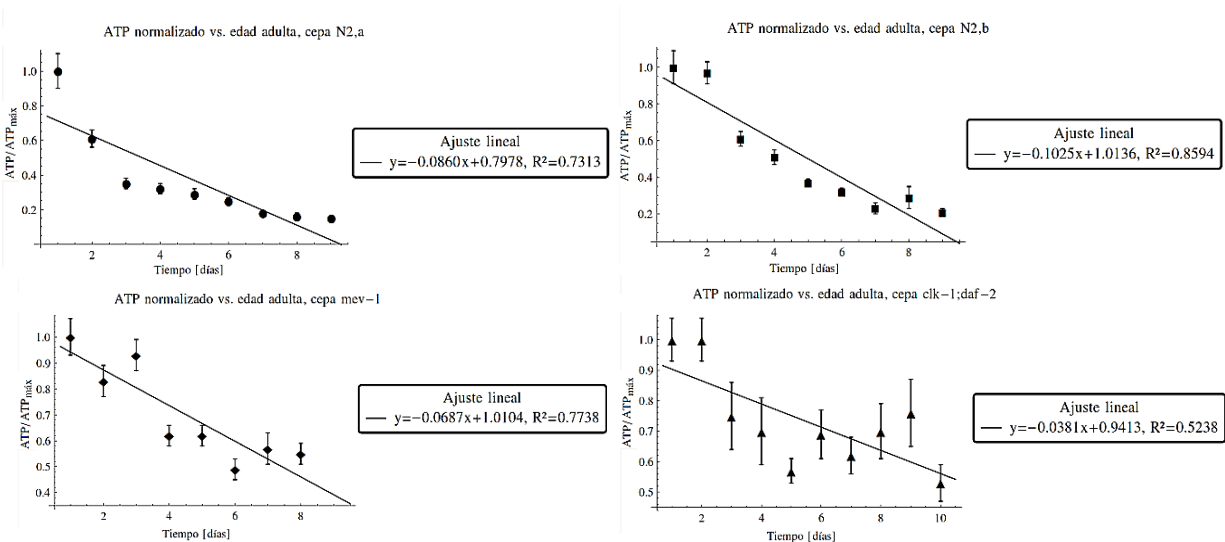


Figura 4.18. Ajustes lineales para las series de dato mostrados en la figura 4.17. Se observa que el decaimiento en la producción de ATP es lineal, en una primera aproximación para esta fase post reproductiva, y por tanto se puede utilizar nuestra teoría de disipación de energía por medio de ciclos en sistemas disipativos vivos.

A partir de estos ajustes y por medio de nuestra aproximación lineal se utiliza la ecuación (3.16) para obtener los parámetros de envejecimiento, α definidos por nuestra teoría de disipación de energía por medio de ciclos en sistemas disipativos vivos,

$$\Pi_{re}(t) = \left[1 - \alpha * \left(\frac{t-t_{sd}}{\tau} \right) \right] \quad (3.16),$$

donde,

$$\alpha = \left(\frac{\tau}{t-t_{sd}} \right) * [1 - \Pi_{re}(t)] \quad (4.2),$$

con un tiempo de ciclo de operación del sistema dado por el bombeo faríngeo de nutrientes de $\tau = 0.2$ s y un tiempo de fin del estado estacionario $t_{sd} = 5$ días. Con estos datos se puede usar la ecuación (3.17),

$$\alpha = \frac{\tau}{t_f - t_{sd}} \quad (3.17),$$

para obtener el tiempo máximo teórico, t_f de vida para estas estructuras disipativas (vivas), obteniendo los valores mostrados en la tabla 4.1 para cada cepa analizada:

<i>C. elegans</i> (Cepa)	Masa [g]	τ [s]	Fase estacionaria t_{sd}	Vida máxima t_f (calculados)	Coef. de envejecimiento α (calculados)*
N2	2.10×10^{-6}	0.2	5 días	15.13 ± 0.26 días	$(2.28 \pm 0.06) \times 10^{-7}$
mev-1	2.10×10^{-6}	0.2	5 días	20.55 ± 1.52 días	$(1.49 \pm 0.13) \times 10^{-7}$
clk-1; daf-2	2.10×10^{-6}	0.2	5 días	24.15 ± 2.80 días	$(1.21 \pm 0.15) \times 10^{-7}$

Tabla 4.1. Valores de los parámetros de envejecimiento α y de tiempo de vida máxima t_f para las cepas N2, mev-1 y clk1; daf-2 de acuerdo a los datos obtenidos en [19] para la producción de ATP. Los resultados teóricos para la vida máxima varían en un máximo de 38 % con respecto a los valores reportados en la literatura.

A partir de estos resultados se observa que la vida máxima teórica corresponde adecuadamente a los valores reportados para las distintas cepas en la literatura revisada [17, 19 y 20], con una diferencia de 38 % para el caso de la cepa clk-1; daf-2, de 28 % para la mev-1 y de 12 % para la wild N2.

Debido a que los datos analizados en las figuras 4.15 a 4.18 corresponden a los mismos conjuntos de valores, se realizó el cociente entre O_2 consumido por ATP producido a distintas edades para estas cepas, obteniendo los datos de la figura 4.19.

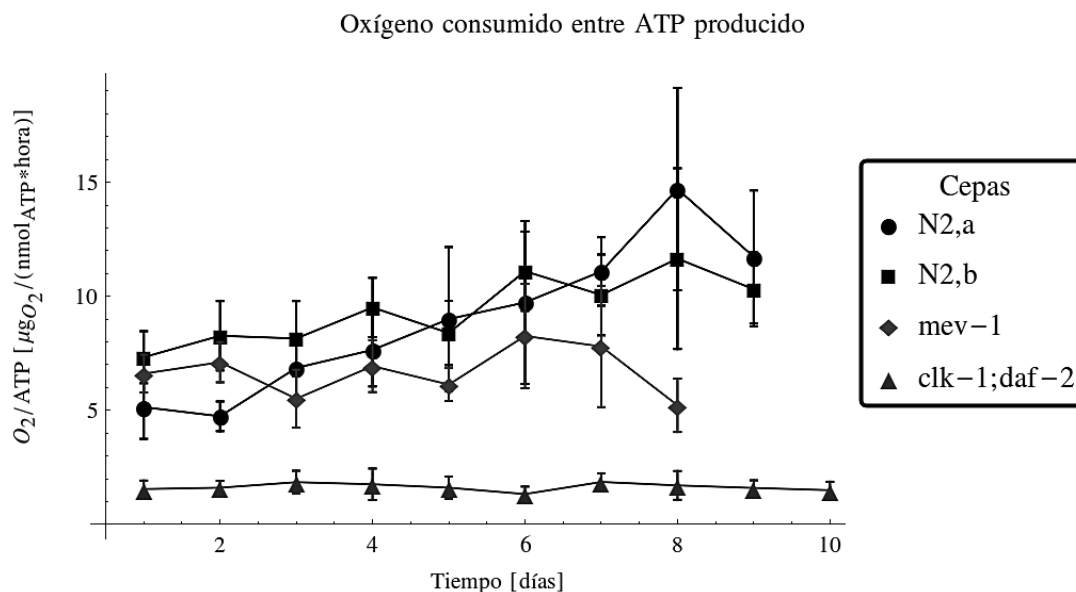


Figura 4.19. Consumo de O_2 entre producción de ATP para distintas edades en la etapa post reproductiva. Se utilizaron los datos reportados en [19] para los experimentos con las cepas ya analizadas en las figuras 4.15 a 4.18. Se observa que para las cepas N2 y mev-1 el cociente crece con la edad, mientras que para la cepa clk-1;daf-2 se mantiene aproximadamente constante.

De esta forma, se observa que este cociente, para las series de datos analizadas en [19], crece en los casos de las cepas N2 y mev-1, y se mantiene constante para la cepa clk-1;daf-2. Los ajustes lineales se muestran en la figura 4.20.

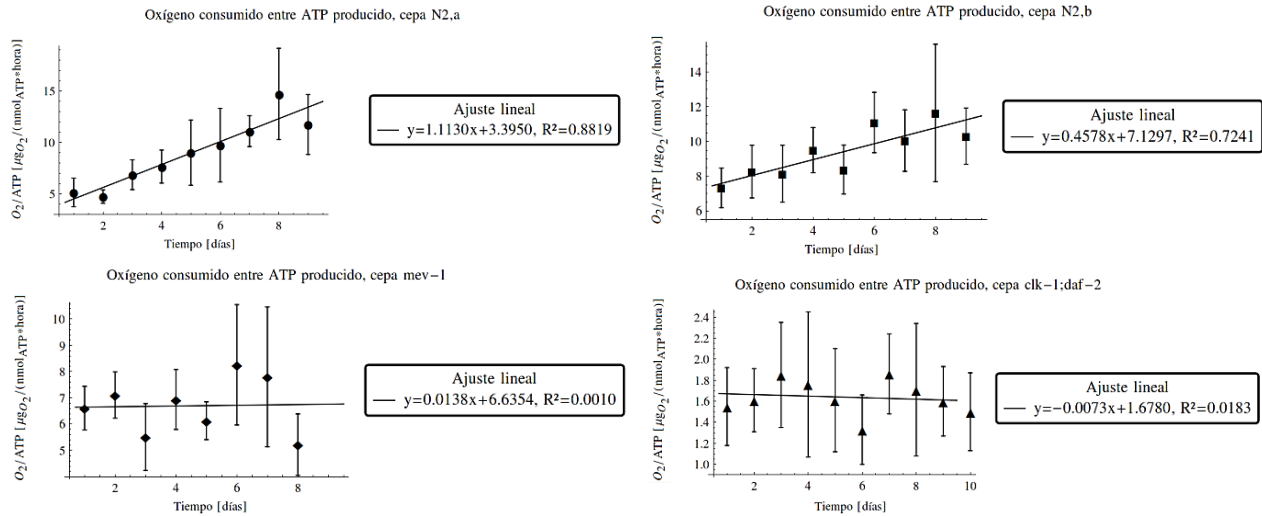


Figura 4.20. Ajustes lineales para las series de datos mostrados en la figura 4.19. Se observa que el cociente de O_2 /ATP aumenta con el tiempo, excepto para la cepa clk-1; daf2 de larga duración de vida, donde disminuye lentamente de acuerdo a este ajuste.

Esto indica que en las cepas de vida libre el cociente disminuye con la edad, a pesar de que tanto la producción de O_2 como el consumo de ATP por el nematodo disminuyen con el envejecimiento, siendo una explicación el daño funcional acumulado que impide el máximo aprovechamiento de los nutrientes y su conversión a ATP para ser aprovechados.

Finalmente se obtiene la energía específica disipada por la cepa wild a distintas temperaturas de cultivo, ec. (3.7), de acuerdo a los datos de la figura 4.9, obtenidos del análisis llevado a cabo en [17]. Se multiplica la tasa de gasto metabólico por la esperanza de vida media para cada temperatura, obteniendo los siguientes valores:

Temperatura	K_s [días * nW/gusano]
10	845.6 ± 128.2
15	1168.6 ± 131.8
20	1168.1 ± 144.4
25	795.0 ± 123.6

Tabla 4.2. Energía total disipada por gusano a distintas temperaturas de acuerdo a los datos de Van Voorhies y Ward [17].

Con estos valores se obtiene un promedio para K_s sobre todas las temperaturas de cultivo para la cepa wild N2:

$$K_s = 994.3 \pm 153.3 \text{ nW} * \frac{\text{día}}{\text{gusano}}, \quad (4.3)$$

considerando que la masa de un gusano es 2.10×10^{-6} g, de acuerdo a la ec. (4.1), 1 día = 24 horas, y 1 Wh = 0.8604 kcal:

$$K_s = 9.77 \pm 1.51 \text{ kcal/g}. \quad (4.4).$$

Como dato complementario, el valor que se obtiene para el promedio de los mamíferos es de 200 kcal/g, valor reportado en la referencia [25].

4.4 Conclusiones

De acuerdo a los datos analizados en este capítulo para el nematodo de vida libre, y especie modelo en investigación biológica *C. elegans*, se concluye lo siguiente:

- La temperatura del medio de cultivo afecta a la duración del tiempo de desarrollo y la edad adulta de manera linealmente negativa entre 10 y 25 °C [21], fig. 4.2.
- En este rango de temperaturas, la esperanza de vida media disminuye con el aumento de la temperatura del medio de manera lineal, fig. 4.3.

- Este rango de relación lineal de la disminución de la esperanza de vida con el aumento de la temperatura se ve corroborado entre 16 y 25.5 °C de acuerdo a los datos reportados en la referencia [18], fig. 4.5.
- La cantidad de nutrientes disponible también modifica la duración de vida media, así como la producción de huevos [18], obteniéndose valores máximos en ambos parámetros para distintas concentraciones de bacterias de *E. coli* (25.9 días de vida media máxima en 10^8 bact/mL y 273 huevos en 10^9 bact/mL), de forma que, a partir de 10^8 bact/mL existe un aumento en la producción de huevos, a la vez que la esperanza de vida media disminuye, hasta que a partir de 10^9 bact/mL, ambos parámetros disminuyen con el aumento de la cantidad de bacterias en el medio, fig. 4.6.
- Un aumento en el gasto metabólico produce una disminución en la esperanza de vida, el cual sigue una relación lineal, fig. 4.9.
- Además, el gasto metabólico por área corporal disminuye con la edad durante el inicio de la etapa adulta, figs. 4.12 y 4.13, aunque tanto el gasto metabólico como el área disminuyan con el envejecimiento, de acuerdo a [17].
- La esperanza de vida media depende de la concentración de O_2 en el medio de cultivo, disminuyendo ésta conforme aumenta la concentración de O_2 [20], fig. 4.14. Esto indica un aumento en las tasas de producción de daño funcional acumulado, y por tanto en el parámetro de envejecimiento del sistema disipativo vivo al aumentar la concentración de O_2 .
- El consumo de O_2 disminuye con la edad durante la etapa post reproductiva [19], y esta disminución ocurre de manera lineal en una primera aproximación, figs. 4.15 y 4.16.
- La producción de ATP también disminuye con el envejecimiento en esta etapa post reproductiva, ocurriendo de manera lineal con el tiempo, figs. 4.17 y 4.18. Esto permite utilizar nuestra teoría de disipación de energía por medio de ciclos para obtener los

parámetros de envejecimiento α de las distintas cepas de *C. elegans* analizadas, y a partir de ellas calcular la máxima vida teórica, la cual resulta con un máximo de 38 % de diferencia con respecto a los valores reportados por la literatura, tabla 4.1.

- El cociente de oxígeno consumido entre ATP producido crece con el tiempo para los nemátodos de vida libre, figs. 4.19 y 4.20. Esto indica que, a pesar de que tanto el consumo de O_2 como la producción de ATP disminuyen con la edad, el consumo de O_2 es mayor en comparación con la producción de ATP, debido al daño funcional acumulado que impide el máximo aprovechamiento de los nutrientes que acceden al sistema disipativo vivo.
- Se obtuvo la energía específica disipada promedio K_S , entre 10 y 25 °C, valor que caracteriza a cada sistema disipativo vivo dentro de nuestra teoría, y que arroja un resultado de 9.77 ± 1.15 kcal/g para el caso de *C. elegans*.

De esta forma al establecer el comportamiento de los nematodos en condiciones estándares de cultivo, tanto para la vida libre, como para las condiciones de investigación en laboratorio, se obtuvo un marco que es adecuado y compatible con nuestra teoría de disipación de energía por medio de ciclos para sistemas vivos, corroborando que la teoría establece fundamentos válidos desde el punto de vista de la termodinámica irreversible.

Bibliografía.

- [1] “Caenorhabditis elegans.” https://en.wikipedia.org/wiki/Caenorhabditis_elegans, versión del 21 de junio de 2017
- [2] “Light-sensitive neurons and channels mediate phototaxis in *C. elegans*.” Alex Ward, Jie Liu¹, Zhaoyang Feng, and X. Z. Shawn Xu. *Nat Neurosci*. 2008 August ; 11(8): 916–922. doi:10.1038/nn.2215.
- [3] "Pharyngeal pumping in *Caenorhabditis elegans* depends on tonic and phasic signaling from the nervous system." Trojanowski, Nicholas F., David M. Raizen, and Christopher Fang-Yen. *Scientific reports* 6 (2016): 22940.
- [4] “The molecular genetics of aging.” Hekimi, Siegfried, ed. Vol. 29. Springer Science & Business Media, 2012.
- [5] "A *C. elegans* RNAi screen identifies proteins that may contribute to human cardiac arrhythmia." Petersen, Christina I., et al. *West Coast Worm Meeting*. 2004.
- [6] “The *C. elegans* pharynx: a model for organogenesis” Mango, S.E. (January 22, 2007), WormBook, ed. The *C. elegans* Research Community, WormBook, doi/10.1895/wormbook.1.129.1, <http://www.wormbook.org>.
- [7] "A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results." Klass, Michael R. *Mechanisms of ageing and development* 22.3 (1983): 279-286.
- [8] “Pharyngeal pumping continues after laser killing of the pharyngeal nervous system of *C. elegans*.” Avery, L., and Horvitz, H. R. (1989). *Neuron* 3, 473-485.10.1016/0896-6273(89)90206-7

[9] "Mitochondrial respiration and reactive oxygen species in mitochondrial aging mutants." Sedensky, Margaret M., and Philip G. Morgan. *Experimental gerontology* 41.3 (2006): 237-245.

[10] "Age-specific modulation of light production potential, and alkaline phosphatase and protein tyrosine kinase activities in various age mutants of *Caenorhabditis elegans*." Vanfleteren, Jacques R., et al. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 53.5 (1998): B380-B390.

[11] "Apparent uncoupling of energy production and consumption in long-lived *Clk* mutants of *Caenorhabditis elegans*." Braeckman, Bart P., et al. *Current biology* 9.9 (1999): 493-497.

[12] "A Transparent window into biology: A primer on *Caenorhabditis elegans*." Corsi A.K., Wightman B., and Chalfie M. (June 18, 2015), WormBook, ed. The *C. elegans* Research Community, WormBook, doi/10.1895/wormbook.1.177.1, <http://www.wormbook.org>.

[13] "Handbook of *C. elegans* Male Anatomy." Lints, R. and Hall, D. H. 2005. In WormAtlas. <http://www.wormatlas.org/ver1/handbook/contents.htm>

[14] "Shifts in the distribution of mass densities is a signature of caloric restriction in *Caenorhabditis elegans*." Reina, Alfonso, et al. *PloS one* 8.7 (2013): e69651.

[15] "Collective dynamics of 'small world' networks." Watts, Duncan J., and Steven H. Strogatz. *nature* 393.6684 (1998): 440.

[16] "Three mutants that extend both mean and maximum life span of the nematode, *Caenorhabditis elegans*, define the age-1 gene." Friedman, David B., and Thomas E. Johnson. *Journal of gerontology* 43.4 (1988): B102-B109.

[17] "Genetic and environmental conditions that increase longevity in *Caenorhabditis elegans* decrease metabolic rate." Van Voorhies, W. A., & Ward, S. (1999). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(20), 11399-11403.

[18] "Aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*: major biological and environmental factors influencing life span." Klass, M. R. (1977). *Mechanisms of ageing and development*, 6, 413-429.

[19] "Mechanisms of life span determination in *Caenorhabditis elegans*☆." Vanfleteren, J. R., & Braeckman, B. P. (1999). *Neurobiology of aging*, 20(5), 487-502.

[20] "Oxygen-dependent perturbation of life span and aging rate in the nematode." Honda, Shuji, et al. *Journal of gerontology* 48.2 (1993): B57-B61.

[21] "Genetics of lifespan in *C. elegans*: molecular diversity, physiological complexity, mechanistic simplicity." Hekimi, Siegfried, et al. *TRENDS in Genetics* 17.12 (2001): 712-718.

[22] "Atmosphere of Earth." (2017, October 8). In Wikipedia, The Free Encyclopedia. Retrieved 15:56, September 12, 2017, from https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Atmosphere_of_Earth&oldid=804427552

[23] "Mitochondrial electron transport is a key determinant of life span in *Caenorhabditis elegans*." Feng, J., Bussière, F., & Hekimi, S. (2001). *Developmental cell*, 1(5), 633-644.

[24] "Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress." Schulz, Tim J., et al. *Cell metabolism* 6.4 (2007): 280-293.

[25] "The biology of aging." Edited by John A. Behnke, Caleb E. Finch, Gajrner B. Moment, Plenum Press, New York & London (1998).

Capítulo 5.

Saccharomyces cerevisiae

En este capítulo se abordará la aplicación de la teoría de envejecimiento al caso de *Saccharomyces cerevisiae*, por cuanto:

Los estudios de envejecimiento son cada vez más importantes en la investigación biomédica. Las razones para que ocurra esto son obvias. La demografía del mundo está cambiando rápidamente, dejando una población con un número creciente de ancianos y un número decreciente de personas en edad de soportarlos económicamente. Las personas mayores tienden a desarrollar, de manera natural, costosas enfermedades crónicas que tienen un impacto negativo en la calidad de vida y en su rendimiento funcional. De hecho, el envejecimiento en sí mismo es el principal factor de riesgo para un conjunto de enfermedades que afectan cada vez más a la población mundial.

Si los investigadores en distintas disciplinas pueden entender el envejecimiento y modificar su rapidez de avance, las consecuencias probables son que ocurra una reducción en la incidencia o en la progresión de las enfermedades degenerativas, promoviendo un aumento del bienestar que permitirá a las personas mayores trabajar y evitar o disminuir los altos costos de la atención de la salud. El potencial de los enfoques de intervención orientados al envejecimiento de los seres humanos no se ha desatado porque el envejecimiento es un complicado proceso multisistémico que se ha mantenido enigmático a la investigación científica en una buena medida.

Sorprendentemente, gran parte del éxito reciente en este campo de la investigación se remonta a uno de sus organismos modelo más simple: la levadura de cerveza, *S. cerevisiae* [1]. De manera similar, opina el investigador Matt Kaeberlein [2], quien indica que “la década pasada ha sido testigo de avances fundamentales en nuestra comprensión del proceso de envejecimiento y se ha elevado el optimismo de que las intervenciones para

frenar el envejecimiento pueden estar en el horizonte. Los estudios de la levadura han hecho inmensas contribuciones a este progreso.

Recientemente se ha demostrado que los mismos factores que controlan la longevidad de la levadura modulan el envejecimiento en modelos de invertebrados y mamíferos, y los estudios de las humildes levaduras han resultado en algunos de los mejores candidatos para el desarrollo de intervenciones que permitan retrasar el envejecimiento humano”. Así que, estudiar las levaduras en relación con el envejecimiento de los seres humanos resulta ser muy importante; y en este capítulo presentaremos el análisis de dicho sistema en términos de la teoría de termodinámica irreversible ya mencionada previamente.

5.1 Introducción

Las Levaduras, y en particular *Saccharomyces cerevisiae* están formadas por agrupaciones de organismos unicelulares, las cuales son células eucariotas y pertenecen al reino de los hongos.

Recordemos que las células eucariotas son aquellas células que tienen tanto un núcleo como los orgánulos encerradas por membranas. El tamaño de las eucariotas es, en general, mucho más grande que el de las procariotas (una bacteria tiene un tamaño de alrededor de $1\ \mu m$, y una eucariota típica de $10\sim 20\ \mu m$); las células de *S. cerevisiae*, tienen forma ovoide o redonda y su tamaño está comprendido entre $5 - 10\ \mu m$ de diámetro. Las células eucariotas, son las únicas que tienen el mecanismo de reproducción sexual, además por su mayor tamaño tienen mucha menor proporción de área con respecto al volumen; y, por lo tanto, tienen menores ritmos metabólicos que las procariotas y requieren mayores tiempos para su reproducción. Y, aunque las eucariotas representan una pequeña proporción de todas las especies, son importantes por cuanto agrupan aproximadamente la mitad de toda la biomasa planetaria en la forma de organismos multicelulares grandes, mientras que casi la otra mitad corresponde a los procariotas [3].

Las células de los hongos son similares a las de cualquier animal, con algunas diferencias entre las que destaca el hecho de que sus paredes celulares están formadas por quitina, material que también forma el resistente exoesqueleto de los artrópodos (arácnidos, crustáceos e insectos); éste es el segundo polímero natural más abundante después de la celulosa.

Las levaduras *S. cerevisiae* son bastante comunes de encontrar sobre materiales ricos en azúcares como cáscaras de frutas maduras, plantas y sus exudados. Su temperatura óptima de crecimiento está entre 30 y 35 °C.

Las células de *S. cerevisiae* se alimentan de compuestos orgánicos, de forma que convierten los carbohidratos con los que se nutren en bióxido de carbono y alcoholes por medio de la fermentación, proceso que ha permitido usar por miles de años estos productos en actividades humanas como la panadería y la producción de bebidas alcohólicas [4], lo que provee de una importancia económica y social a las levaduras, por lo que su estudio resulta valioso para varios campos del conocimiento práctico y experimental. Asimismo las levaduras requieren de un medio oxigenado para poder llevar a cabo respiración celular aerobia, que las provee de otra fuente de energía para su subsistencia.

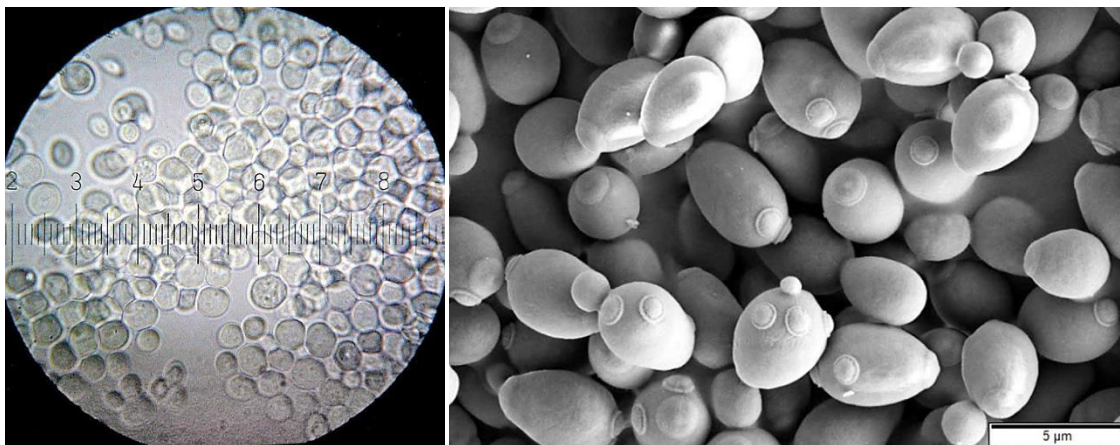


Figura 5.1. Izquierda. Imagen óptica de 1500 aumentos de *S. cerevisiae*, cada rayita rotulada se encuentra a 11 µm de distancia. Derecha. Microfotografía electrónica de las levaduras. Créditos: Bob Blaylock [16], Mogana Das Murtey y Patchamuthu Ramasamy[17].

La reproducción de las células eucariotas puede ocurrir a través de dos mecanismos, división asexual mediante mitosis, y división sexual mediante meiosis y fusión de gametos. Mediante la acción del mecanismo llamado *mitosis*, en las condiciones apropiadas, una célula se divide en dos, las cuales en primera aproximación son idénticamente iguales a nivel genético (clones). La *meiosis* es un proceso de división celular en el cual una célula diploide ($2n$) experimenta dos divisiones sucesivas, con la capacidad de generar cuatro células haploides (n). Cada una con la mitad de los cromosomas de la célula madre original. Estas actúan como células sexuales (gametos, cada gameto tiene sólo un complemento de cromosomas, cada una de ellas con una mezcla única del correspondiente par de cromosomas) resultantes de la recombinación genética durante la meiosis. La reproducción sexual se caracteriza por la fusión de dos células sexuales haploides para formar un cigoto diploide.

Debido a la existencia de dos mecanismos distintos de reproducción de la levadura [5], por mitosis cuando los nutrientes son abundantes, y por meiosis (células haploides) cuando no lo son, formando esporas, para el estudio del envejecimiento en levadura (*S. cerevisiae*), en el campo experimental se han establecido dos rutas o procedimientos: Una, la de envejecimiento replicativo y la otra que corresponde al camino del envejecimiento cronológico.

Experimentalmente, el *método replicativo* es un modo de cuantificar, a partir de la célula madre el envejecimiento de las células, las cuales son mitóticamente activas. Cada vez que se reproduzca la célula madre por el proceso asexual de *budding*, se eliminan físicamente las células hijas, las cuales en general son más pequeñas que las madres, y además se distinguen fácilmente de las células madre bajo un microscopio óptico, por cuanto en el sitio de separación entre madre e hija a la madre le queda en la superficie externa una cicatriz [6]. Esta forma de medir fue la primera que se utilizó para caracterizar la edad de las levaduras (aunque existe evidencia que puede contradecir este método en el caso de la caracterización de su envejecimiento [7]), y esencialmente consiste en averiguar el número de veces que se puede reproducir una célula, que corresponde al límite de replicación para células fetales humanas, que es de 50, y se conoce como Límite de Hayflick (debido a las investigaciones de Leonard Hayflick publicadas en 1961 [8]), el cual

en condiciones óptimas corresponde a una vida humana de máxima duración de 110-120 años. Para la levadura *S. cerevisiae*, en las condiciones experimentales utilizadas en el primer estudio conocido, debido a Mortimer y Johnston [6], se obtuvo una media de 24 reproducciones celulares o replications con un tiempo experimental entre ellas variable entre 60 y 100 minutos, acumulando un tiempo medio total de 1,920 minutos (32 horas).

El envejecimiento cronológico es un modo del envejecimiento de las células post mitóticas cuya duración de vida se define por el tiempo que una célula de levadura puede sobrevivir sin dividirse o reproducirse, y es un método recientemente desarrollado por la investigadora Paola Fabrizio [9]. Este nuevo método tiene una característica muy importante desde el punto de vista científico, la cual lo coloca en un plano superior respecto al método replicativo de máxima duración de vida; y es que se basa en una estrategia evolutiva de supervivencia de microorganismos como la levadura, para maximizar su probabilidad de sobrevivir en la peor de las situaciones y reproducirse exitosamente cuando viven en su entorno natural. Más a detalle, en esencia tenemos lo siguiente: La levadura y otros microorganismos han evolucionado para sobrevivir en condiciones adversas comúnmente encontradas en la naturaleza, en particular en un estado común de falta importante o total de los nutrientes necesarios para el mantenimiento de la vida. De hecho, se estima que la mayoría de los microorganismos sobreviven *fases estacionarias* de bajo ritmo metabólico cuando están sometidos a condiciones de escasez importante de nutrientes; en esas condiciones la mayor parte de las energías y acciones se dirigen a sobrevivir, y sólo hasta que se encuentran condiciones de abundancia de nutrientes se cambia de estrategia y se busca la reproducción. Es por esta razón, afirma Fabrizio, “que realizamos la mayoría de nuestros experimentos en un medio que contiene una cantidad limitada de nutrientes (dextrosa sintética completa (synthetic dextrose complete)) o en agua.”

La investigación científica llevada a cabo con *S. cerevisiae* es extensa debido a que este organismo cumple con varias características favorables para tales fines, entre las cuales se encuentran que: su tamaño es pequeño y su ciclo de reproducción corto, su tiempo de duplicación está entre 1.25 y 2 horas a 30°C [10]. Son de fácil cultivo al requerir de azúcares sencillos para su alimentación, lo que permite el mantenimiento y producción de

distintas cepas a bajo costo. Al reproducirse por meiosis, es un organismo modelo para la investigación genética sexual, además que se pueden adicionar o retirar genes a través de recombinación homóloga, lo cual se facilita al cultivarla bajo condiciones de reproducción haploide. Al ser un organismo eucariota comparte la estructura celular interna de organismos superiores, sin contener el alto porcentaje de ADN no codificado, que puede llegar a generar confusión en estudios sobre estos últimos organismos [11].

Los resultados obtenidos en estudios llevados a cabo con *S. cerevisiae* incluyen el descubrimiento de varias proteínas homólogas a las del humano que son importantes en procesos de ciclos celulares, señalización de elementos proteínicos y enzimas procesadoras de proteínas.

En el estudio del envejecimiento, *S. cerevisiae* ha sido un organismo primordial para conseguir identificar los genes que afectan el envejecimiento de distintos seres vivos, incluyendo a los mamíferos [1]. Entre los temas que se han estudiado se encuentran la restricción calórica, cuyos resultados fueron utilizados para el desarrollo de esta tesis, y los mecanismos genéticos y celulares relacionados con el envejecimiento.

Cabe mencionar que el genoma de *S. cerevisiae* fue completamente secuenciado en 1996 [12], encontrando que un 23% de su genoma es común al del ser humano.

Estudios recientes [13] han demostrado que, en estado silvestre, la *fase estacionaria* de la levadura representa la proporción fundamental del tiempo total en ambos procesos de envejecimiento (replicativo o cronológico). En particular, puesto que la fase estacionaria puede durar mucho más tiempo que la duración replicativa total de vida, varios estudios tienden a utilizar como una buena aproximación la supervivencia de fase estacionaria como medida del envejecimiento cronológico en cultivos de levadura. En todo caso, para aplicaciones de tipo industrial en cuanto a procesos de producción de levaduras el concepto de máxima vida replicativa tiene un uso excelente.

Por otro lado es conocido que la velocidad a la que progresa el ciclo celular mitótico a menudo difiere sustancialmente entre células haploides y diploides [14].

Con fundamento en los hechos antes citados, es que, este estudio de *S. cerevisiae* se centrará en el análisis de la máxima vida cronológica, en vez de la máxima vida replicativa.

5.2 Consideraciones realizadas en el estudio del envejecimiento de *Saccharomyces cerevisiae*.

Las dimensiones y la densidad consideradas para las levaduras de *S. cerevisiae* en este estudio son: volumen $57.24 * 10^{-9} \text{ mm}^3$, densidad es de $1.1078 * 10^{-3} \text{ g/mm}^3$ [15], por lo que su masa corporal será de:

$$m_{body} = (1.1078 * 10^{-3} \frac{g}{\text{mm}^3})(57.24 * 10^{-9} \text{ mm}^3) = 6.34 * 10^{-11} \text{ g}. \quad (5.1).$$

5.3 Datos Experimentales para *S. cerevisiae* obtenidos de la bibliografía y su análisis en función de la teoría de envejecimiento basada en termodinámica de procesos irreversibles ya mencionada.

De acuerdo a lo estudiado por Goldberg et al. [18], acerca del comportamiento del envejecimiento cronológico bajo regímenes de restricción calórica por limitación de glucosa en el medio, al considerar a la cepa wild BY4742 de *S. cerevisiae* en cultivos a temperatura constante de 30 °C, se obtienen los siguientes análisis y resultados. Este comportamiento es importante porque resulta similar al observado en organismos eucariotas multicelulares.

Goldberg et al. obtienen la esperanza de vida media en función del porcentaje de glucosa en el medio, lo cual limita la cantidad de calorías disponibles para la nutrición de las colonias de levadura bajo estudio. Los resultados se muestran en la figura 5.2.

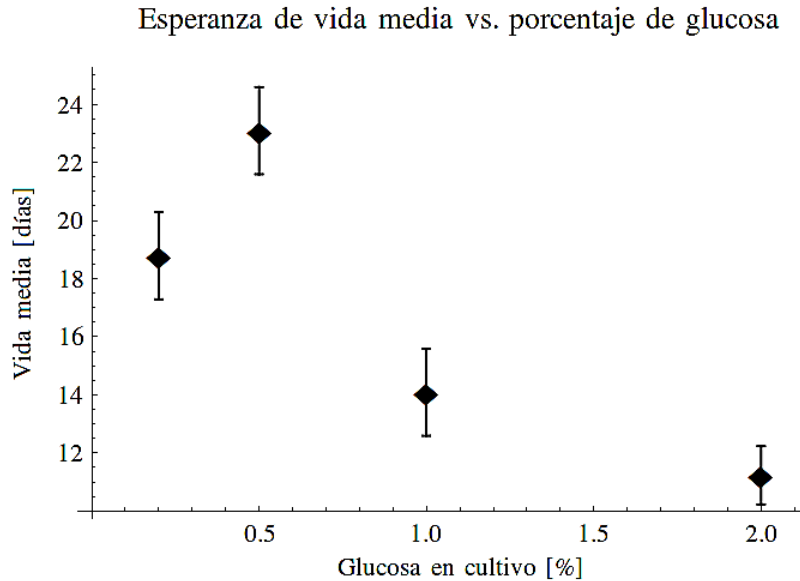


Figura 5.2. Esperanza de vida media en función del porcentaje de glucosa en el medio. Se observa que hay un máximo cuando el porcentaje de glucosa es de 0.5 %, mientras que a menor y mayor concentración de nutrientes la esperanza de vida disminuye.

De estos resultados se concluye que un porcentaje menor de 0.5 % de glucosa en el medio produce una disminución en la duración de la vida, véase la figura S1 de [18], aunque las levaduras pueden sobrevivir aún a porcentajes de glucosa tan pequeños como 0.05 % unos 16 días, la vida estimada de las levaduras en un medio con 0.5 % de glucosa es 44 % mayor, lo que muestra que estos seres vivos aumentan su mortalidad debido a una cantidad inadecuada de nutrientes externos que mantengan funcionando a la estructura disipativa de manera óptima, es decir, las levaduras mueren de hambre. Mientras que un porcentaje mayor a 0.5 % de glucosa en el medio también disminuye la esperanza de vida hasta en un 48 % cuando la concentración de glucosa es de 2.0 %, lo que sugiere que un exceso en nutrientes también afecta negativamente la duración del funcionamiento de las estructuras disipativas vivas.

Por otro lado, en [18] se analizó el consumo de O_2 en el tiempo para distintas concentraciones de glucosa en el medio a partir del inicio de la etapa estacionaria, que corresponde a la adultez e inicio del envejecimiento. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 5.3.

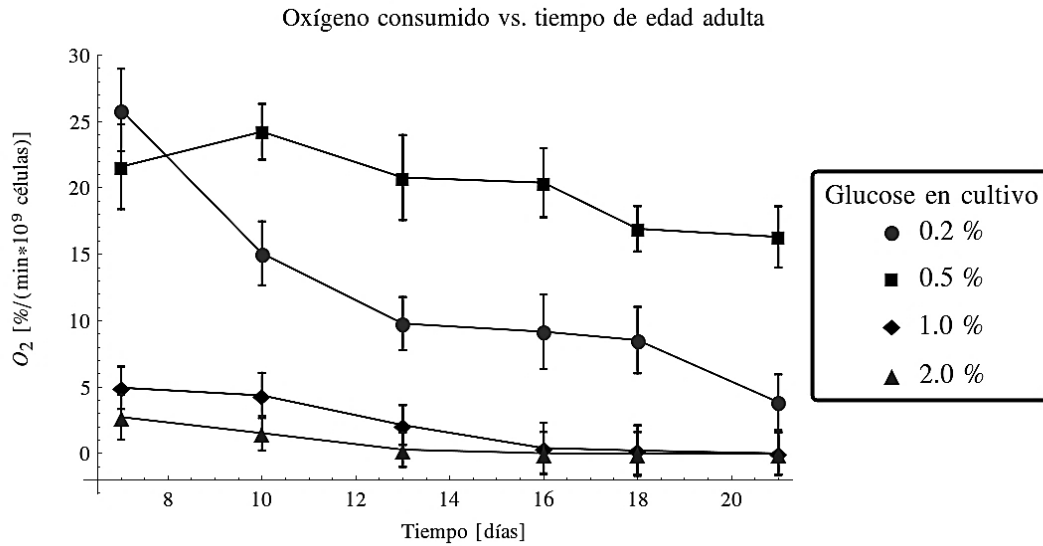


Figura 5.3. Consumo de O₂ vs. tiempo de envejecimiento para distintas concentraciones de glucosa en el medio. Cada punto representa a un conjunto de entre 15 y 19 experimentos por separado.

De esta gráfica se observa que ocurre una disminución en el consumo de O₂ con el tiempo, lo que nos permitió analizar cada serie de datos por medio de ajustes lineales, mostrados en la figura 5.4.

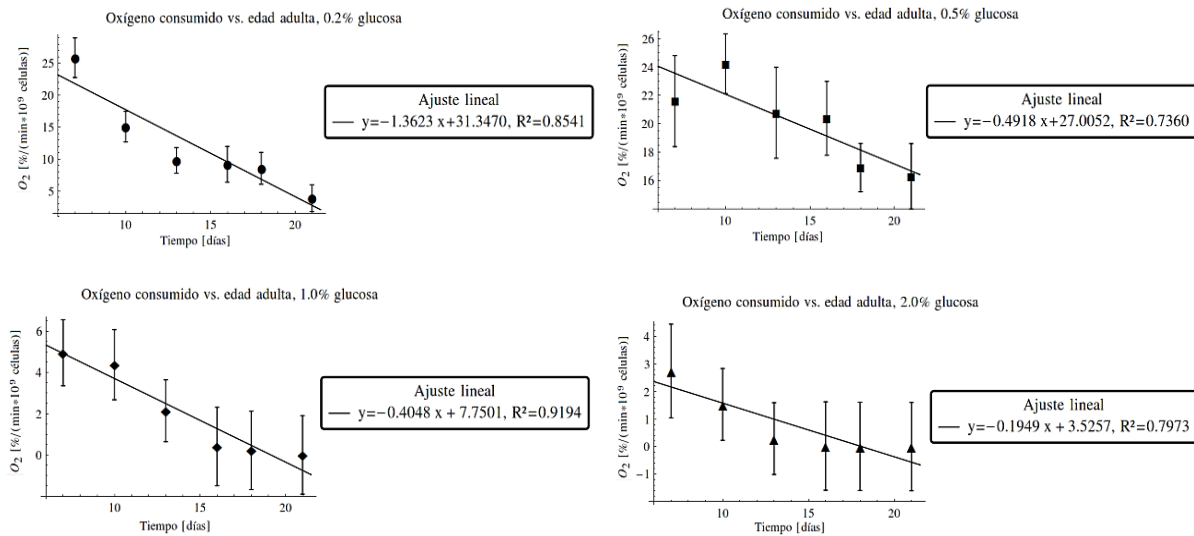


Figura 5.4. Ajustes lineales para las series de datos de la figura 5.3. Los resultados muestran que el consumo de O₂ para las series analizadas decae de manera lineal con el envejecimiento.

Se observa que el decaimiento en el consumo de O₂ ocurre de manera lineal con el tiempo en la etapa de envejecimiento, independientemente de la concentración de glucosa

en el medio. Si se consideran los coeficientes de disminución del consumo de O_2 , A_{O_2} de los ajustes lineales realizados, donde se tiene $y = -A_{O_2}x + b$, y se grafican, se les puede realizar un ajuste como el que se muestra en la figura 5.5:

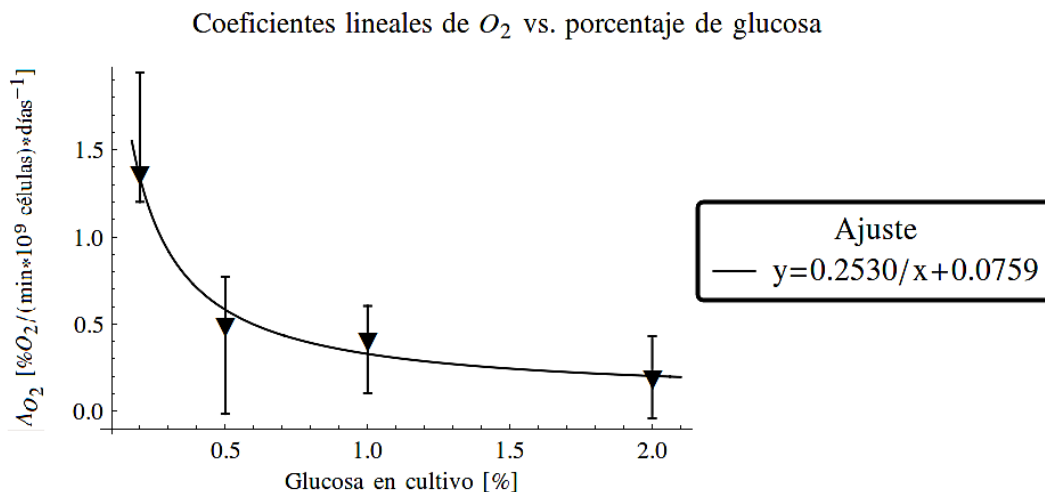


Figura 5.5. Coeficientes lineales de los ajustes del consumo de O_2 en el tiempo en función del porcentaje de glucosa en el medio. Se observa que a mayor cantidad de glucosa la disminución en el consumo de oxígeno disminuye como el inverso del porcentaje de glucosa.

Esto muestra que a mayor concentración de glucosa, la tasa de consumo de oxígeno $\dot{O}_2 = \frac{dO_2}{dt}$, decae más lentamente con el tiempo, y lo hace de manera inversa a la

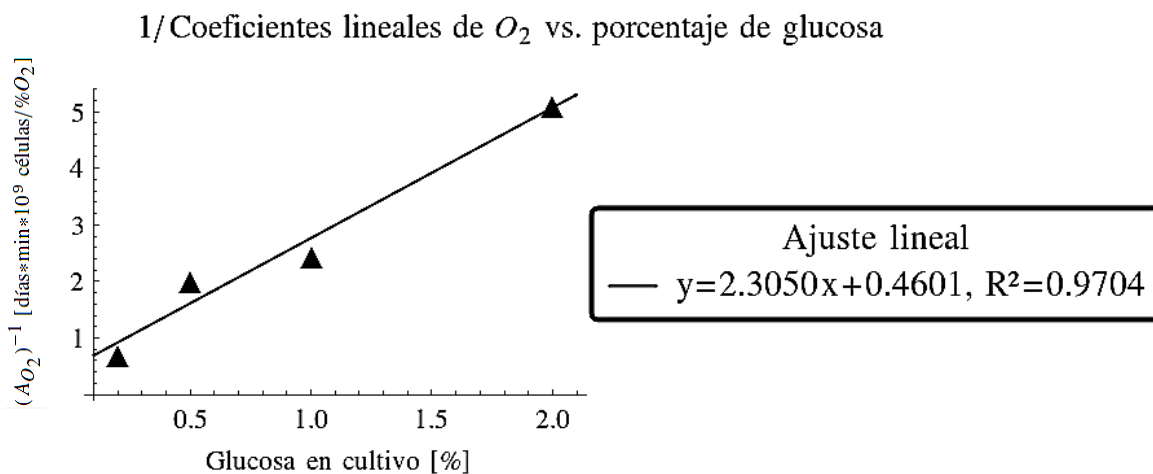


Figura 5.6. Inverso del coeficiente de consumo de oxígeno con el tiempo en función del porcentaje de glucosa en el medio. Se tiene un comportamiento lineal, como era de esperarse, de acuerdo a lo reportado en la figura 5.5.

cantidad de glucosa en el medio. Esto se comprueba si se toma el inverso del coeficiente A_{O_2} y se grafica en función de la concentración de glucosa en el medio, como se muestra en la figura 5.6.

A partir de las figuras 5.4 a 5.6, es notable observar que, a concentraciones mayores a 0.5 % de glucosa en el medio, el consumo de O_2 es menor, y su disminución también lo es. Mientras que para 0.2 % de glucosa en el medio la disminución del consumo de O_2 con el tiempo resulta ser la mayor de todas las graficadas.

El siguiente parámetro estudiado por Goldberg et al., es la producción de ATP en la vida de *S. cerevisiae* con respecto a distintos valores de restricción calórica. Partiendo de estos datos, en el quinto día de edad se obtuvo un valor promedio en la producción de ATP para todas las series de datos (ATP_0), y a partir de él se normalizaron todos los valores subsecuentes a lo largo de la etapa estacionario y de envejecimiento hasta el día 21 de edad de los cultivos analizados, obteniendo las series de datos de la figura 5.7.

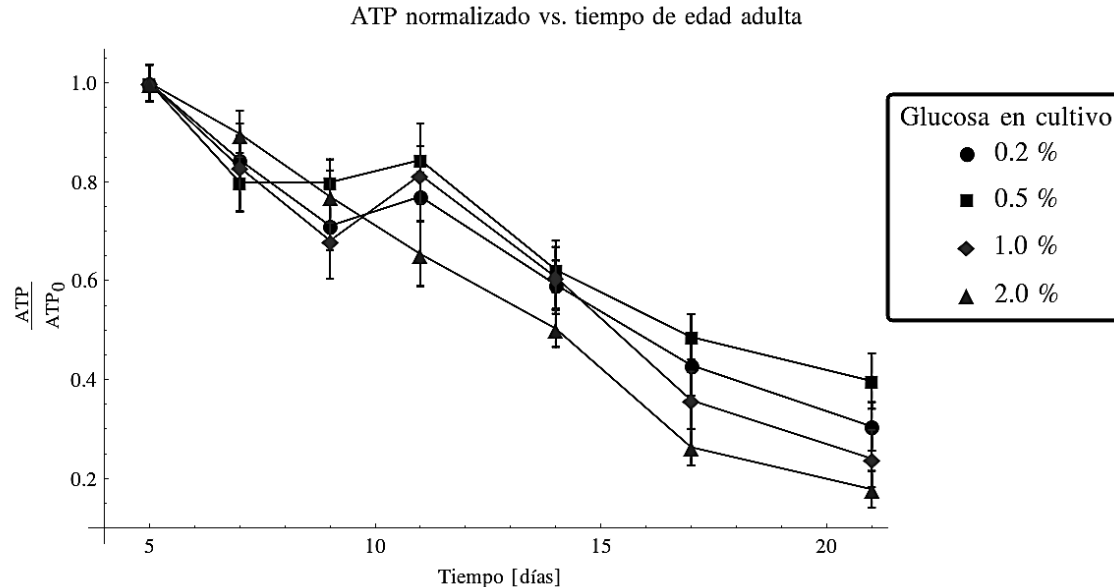


Figura 5.7. Cociente de ATP máximo promedio sobre ATP producido en días posteriores al inicio de la etapa estacionaria. Esta cantidad fraccional es equivalente a la funcionalidad fraccional remanente Π_{re} de nuestra teoría de disipación de energía por medio de ciclos, de acuerdo a la ec. (3.16). Cada punto equivale a un conjunto de entre 4 y 6 experimentos realizados por separado.

Al igual que para el caso de *C. elegans*, el ATP sirve de fuente instantánea de energía para los procesos metabólicos de *S. cerevisiae*, y la variación de producción de ATP muestra cambios en la funcionalidad fraccional remanente (véase la sección 4.3 de este trabajo). De esta forma es posible utilizar nuestra teoría termodinámica de disipación de energía por medio de ciclos en estructuras disipativas vivas, al tomar los valores expresados en la figura 5.7. Por otro lado es posible realizar ajustes lineales a estas series de datos, a partir de los cuales se obtienen los gráficos mostrados en la figura 5.8.

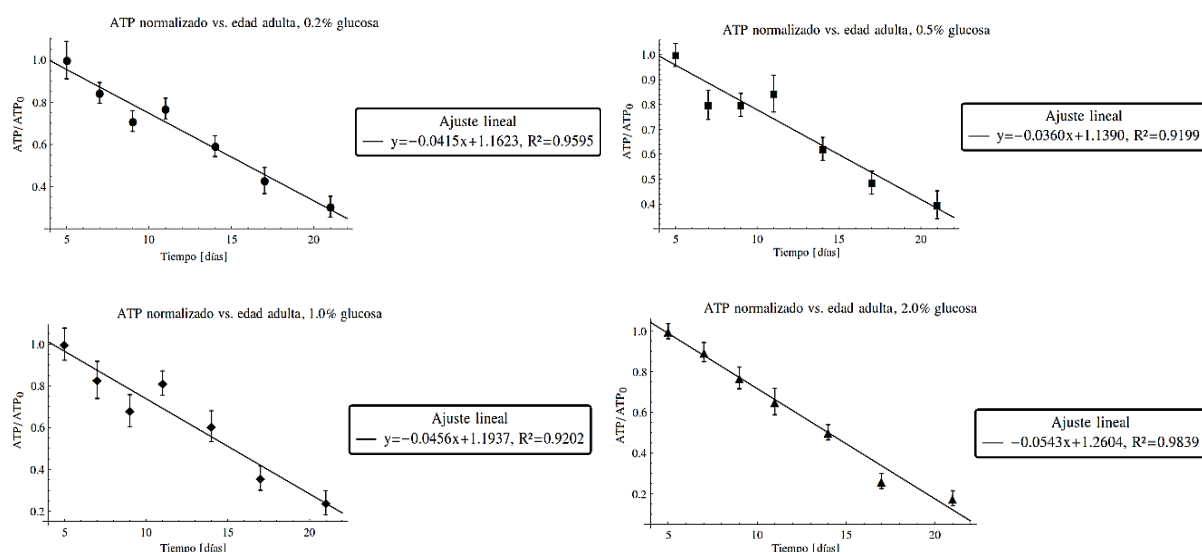


Figura 5.8. Ajustes lineales para las series de dato mostrados en la figura 5.7. Se observa que el decaimiento en la producción de ATP es lineal para esta fase estacionaria, y por tanto se puede utilizar nuestra teoría de termodinámica irreversible para sistemas disipativos vivos.

De esta forma se utiliza la ecuación (3.16) para obtener los parámetros de envejecimiento α para los valores de ATP normalizado mostrados en la figura 5.7, con un ciclo de ingreso de energía con duración $\tau = 3.25$ s, dado por el tiempo promedio de respuesta metabólica a los carbohidratos que son su fuente de nutrientes [19], y un tiempo de estado estacionario (para nuestra teoría) de $t_{sd} = 5$ días. Además se obtiene el tiempo teórico máximo de vida al utilizar la ec. (3.17). Los resultados se muestran en la tabla 5.1.

<i>S. cerevisiae</i> (Restricción calórica)	Masa [g]	τ [s]	Fase estacionaria t_{sd}	Vida máxima t_f (calculados)	Coef. de envejecimiento α (calculados)
0.2 %	6.34×10^{-11}	3.25	5 días	28.02 ± 1.75 días	$(1.63 \pm 0.11) \times 10^{-6}$
0.5 %	6.34×10^{-11}	3.25	5 días	31.53 ± 2.72 días	$(1.42 \pm 0.13) \times 10^{-6}$
1.0 %	6.34×10^{-11}	3.25	5 días	26.05 ± 1.74 días	$(1.79 \pm 0.14) \times 10^{-6}$
2.0 %	6.34×10^{-11}	3.25	5 días	24.46 ± 0.92 días	$(1.93 \pm 0.09) \times 10^{-6}$

Tabla 5.3. Valores de los parámetros de envejecimiento α y de tiempo de vida máxima t_f para la cepa wild BY4742 bajo distintas restricciones de glucosa en el medio de cultivo, de acuerdo a los datos obtenidos de [18] para la producción de ATP normalizado. Los resultados teóricos para la vida máxima varían en 19 % con respecto a los valores reportados en la literatura.

Comparando nuestros resultados con los reportados en la literatura para la vida máxima de las cepas libres de *S. cerevisiae* [9, 20], se obtiene que, para cultivos a 30 °C, existe una diferencia máxima de 19 %, dándole validez experimental a nuestro análisis.

Por otro lado, retomando los ajustes lineales para las series de datos de la figura 5.8, se graficaron los coeficientes de producción de ATP normalizado en función del porcentaje de glucosa en el medio, considerando $y = -A_{ATP/ATP_0}x + b$, donde se puede realizar el ajuste mostrado en la figura 5.9.

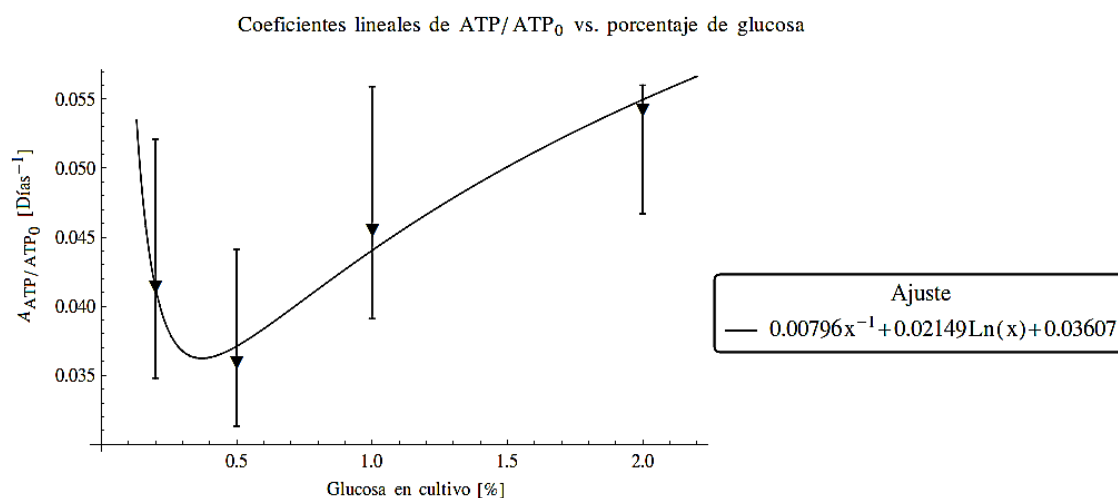


Figura 5.9. Coeficientes lineales de los ajustes de la producción normalizada de ATP en el tiempo en función del porcentaje de glucosa en el medio. El cambio en la producción de ATP alcanza un mínimo a una concentración de 0.5 % de glucosa, aumentando para otros valores de concentración de glucosa.

Estos datos indican que se alcanza un mínimo en la tasa de disminución de ATP (que es proporcional al valor de ATP normalizado) cuando el porcentaje de glucosa en el medio es de 0.5 %, mientras que al ser menor A_{ATP/ATP_0} aumenta, al igual que al ser mayor a 0.5 % la cantidad de glucosa. Físicamente, la razón del ajuste realizado se justifica porque se espera que a menor concentración de glucosa en el medio, la disminución de ATP producido aumente asintóticamente al ‘morir de hambre’ los cultivos, mientras que a mayor cantidad de glucosa, aumente de manera que cause mayor disminución de ATP sin ‘matar de obesidad’ a las levaduras pero disminuyendo su esperanza de vida.

Por otro lado, el significado físico de estos resultados es que, a mayor disminución del ATP producido, la funcionalidad fraccional remanente Π_{re} disminuye más rápido, y por tanto el daño funcional acumulado $D(t)$ se produce de más rápidamente, de acuerdo a la ec. (3.21):

$$\Pi_{re}(t) + D(t) = 1 \quad (3.21).$$

Así mismo, de acuerdo a la ecs. (3.14) y (3.15), la producción de entropía en la etapa de envejecimiento, $\dot{s} = \dot{s}(\alpha, t)$, es menor cuando A_{ATP/ATP_0} lo es, dato que se corrobora con la obtención del menor valor para el coeficiente de envejecimiento α cuando el porcentaje de glucosa es de 0.5 %.

Finalmente, con los datos obtenidos en [18] se realizó el cociente entre O_2 consumido entre ATP producido, para los días 7 y 21, en los cuales se obtuvieron datos para ambas cantidades sobre experimentos realizados bajo condiciones equivalentes, obteniendo los datos de la figura 5.10.

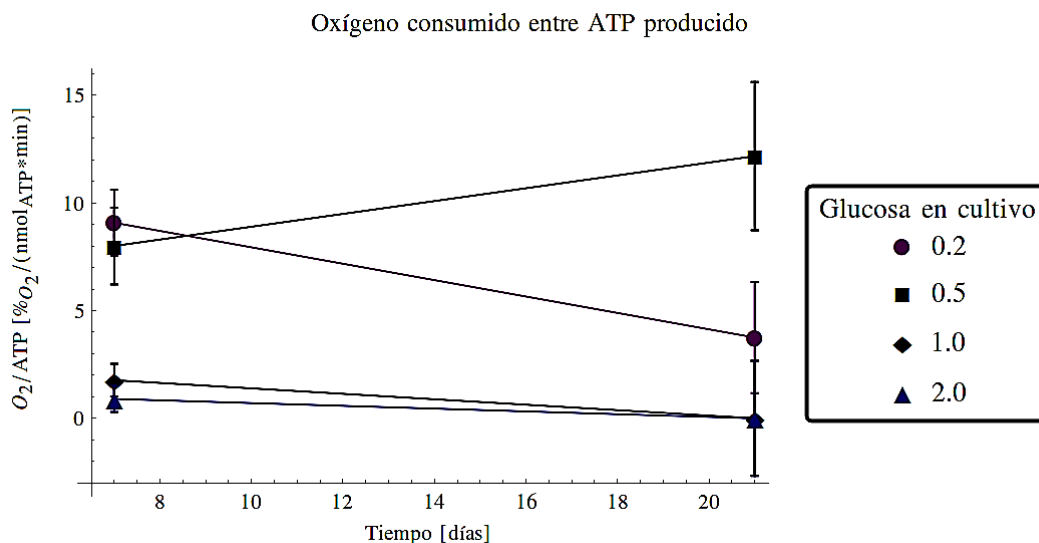


Figura 5.10. Cocientes de O_2 consumido sobre ATP producido para los días 7 y 21 de edad de cultivos realizados bajo condiciones equivalentes. En este caso se observa que estas razones disminuyen, indicando que la producción de ATP es mayor que el consumo de oxígeno, excepto para una concentración de glucosa de 0.5 %.

Estos resultados indican que la producción de ATP es mayor que el consumo de O_2 durante la etapa de envejecimiento, excepto para una concentración de 0.5 % de glucosa en el medio. Tales datos podrían explicarse debido a que bajo condiciones de exceso de nutrientes, las levaduras dejan de consumir oxígeno y extraen energía libre de otras fuentes o procesos internos, como el metabolismo de azúcares simples. Sin embargo, se observa que cuando están presentes tanto el consumo de O_2 , como el de otras fuentes de energía para realizar el metabolismo de ATP, se cumplen las predicciones de nuestra teoría de envejecimiento lineal en sistemas disipativos vivos.

5.4 Conclusiones.

De acuerdo a los datos analizados para la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, cepa wild BY4742, bajo cultivos con restricción calórica que estudiaron su envejecimiento cronológico, se concluye lo siguiente:

- La esperanza de vida alcanza un máximo a una concentración de 0.5 % de glucosa en el medio. Se observa que a menor concentración (0.05 %) la esperanza de vida disminuye en 44 % y a mayor concentración (2.0 %) lo hace en 48 %, fig. 5.2 y ref. [18].
- El consumo de O_2 disminuye de manera lineal con el tiempo, a mayor porcentaje de glucosa el consumo de oxígeno neto es menor, figs. 5.3 y 5.4.
- La rapidez de disminución de oxígeno \dot{O}_2 con la edad es inversamente proporcional al porcentaje de glucosa en el medio, figs. 5.5 y 5.6.
- La producción de ATP disminuye con el tiempo de manera lineal, lo que permite utilizar nuestra teoría de disipación de energía por medio de ciclos para obtener los parámetros de envejecimiento α para distintos porcentajes de glucosa en el medio, y a partir de ellos calcular la máxima vida teórica, la cual tiene un valor máximo de variación de 19 % con respecto a los datos reportados en la literatura, fig. 5.8 y tabla 5.1.
- La tasa de producción de ATP alcanza un mínimo a 0.5 % de glucosa en el medio y aumenta para los otros valores de porcentaje de glucosa reportados. Se concluye que a mayor rapidez de disminución en la producción de ATP, el daño funcional aumenta a una tasa mayor, al igual que el parámetro de envejecimiento correspondiente, fig. 5.9.

- A grandes rasgos, el cociente de consumo de O_2 entre producción de ATP disminuye con la edad, excepto para una concentración de 0.5 % de glucosa en el medio. Se observa que el consumo de O_2 es nulo en los últimos días descritos en los datos para las concentraciones de 1.0 y 2.0 de glucosa en el medio, lo que indica que las levaduras obtienen energía libre de otras fuentes para realizar el metabolismo de ATP. En el caso de 0.5 % de glucosa en el medio, la producción de ATP es menor al consumo de O_2 en la etapa final del tiempo de estudio, fig. 5.10. Sin embargo, en todos los casos, nuestra teoría de termodinámica irreversible del envejecimiento sigue siendo válida.

Bibliografía.

[1]. “Replicative and Chronological Aging in *Saccharomyces Cerevisiae*”, Valter D. Longo et al. *Cell Metab.* 2012 July 3; 16(1): 18–31. doi:10.1016/j.cmet.2012.06.002.

[2]. “Lessons on longevity from budding yeast.” Matt Kaeberlein. *NATURE*|Vol 464|25 March 2010|doi:10.1038/nature08981

[3]. “Prokaryotes: The unseen majority.” William B. Whitman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol. 95, pp. 6578–6583, June 1998

[4] "Bread, beer and wine: *Saccharomyces cerevisiae* diversity reflects human history." Legras, Jean-Luc, et al. *Molecular ecology* 16.10 (2007): 2091-2102.

[5]. “Recent developments in yeast aging.” Kaeberlein M. et al. (2007) *PLoS Genet* 3(5): e84. doi:10.1371/journal.pgen.0030084

[6]. “Life Span of Individual Yeast Cells”, Robert K. Mortimer and, John R. Johnston. UCRL-8456, University of California, Radiation Laboratory Berkeley, California. Contract No. W-7405-eng-48. September 17, 1958. O en: Mortimer RK (1959) Life span of individual yeast cells. *Nature* 183, 1751–1752.

[7] "Evidence for the involvement of a cytoplasmic factor in the aging of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*." Egilmez, Nejat K., and S. Michal Jazwinski. *Journal of bacteriology* 171.1 (1989): 37-42.

[8]. “The Serial Cultivation of Human Diploid Cell Strains”, L. Hayflick and P. S. Moorhead. *Experimental Cell Research* 25, 585-621 (1961)

[9]. “Review: The chronological life span of *S. cerevisiae*”, Paola Fabrizio and Valter D. Longo. *Aging Cell* (2003) 2, pp73–81.

[10] “Yeasts in Food: Beneficial and Detrimental aspects.” Boekhout, T.; Robert, V., eds. (2003). *Behr's Verlag.* p. 322. ISBN 978-3-86022-961-3.

- [11] "Saccharomyces cerevisiae." (2017, August 11). In Wikipedia, The Free Encyclopedia. Retrieved 05:46, September 4, 2017, from en.wikipedia.org/w/index.php?title=Saccharomyces_cerevisiae&oldid=795048961
- [12] "Life with 6000 genes." Goffeau, André, et al. *Science* 274.5287 (1996): 546-567.
- [13]. "Stationary phase in yeast" Paul K Herman. *Current Opinion in Microbiology* 2002, 5:602–607. DOI 10.1016/S1369-5274(02)00377-6
- [14] "Ancient Evolutionary Trade-Offs between Yeast Ploidy States." Zörgö, Enikö et al. Ed. Sarah Perin Otto. *PLoS Genetics* 9.3 (2013): e1003388. PMC. Web. 2 Sept. 2017.
- [15] "Measurement of mass, density, and volume during the cell cycle of yeast." Bryan, Andrea K., et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107.3 (2010): 999-1004.
- [16] By Bob Blaylock - Own work, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=11456513>
- [17] By Mogana Das Murtey and Patchamuthu Ramasamy - [1], CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=52254246>
- [18] "Effect of calorie restriction on the metabolic history of chronologically aging yeast." Goldberg Alexander A., et. al. *Experimental gerontology* 44.9 (2009): 555 – 571.
- [19] "Metabolic pathway visualization in living yeast by DNP-NMR." Meier, Sebastian, et al. *Molecular BioSystems* 7.10 (2011): 2834-2836.
- [20] "Aging in *Saccharomyces cerevisiae*." Sinclair, D., Mills, K., & Guarente, L. (1998). *Annual Reviews in Microbiology*, 52(1), 533-560.

Capítulo 6.

Función de Rapidez de mortalidad de Gompertz y Curvas de Supervivencia

En este capítulo, presentamos un resumen de los aspectos principales respecto a la ley de mortalidad de Gompertz, así como su relación al modelo de supervivencia que se desprende de ella. Además, presentaremos la ley de mortalidad de Gompertz como consecuencia teórica de la teoría de termodinámica irreversible de envejecimiento debida a Montemayor Aldrete et al [1]. Y finalmente aplicaremos el formalismo de Gompertz, basado en la segunda ley de la termodinámica, al análisis de algunos datos experimentales.

6.1. Introducción

En 1825, el actuario Benjamín Gompertz hizo una observación simple pero de gran importancia, encontró que una ley de progresión geométrica regía el comportamiento de la mortalidad de los seres humanos adultos en función de la edad de los mismos. La fórmula sencilla que le permitía describir los datos experimentales arrojaba un aumento exponencial de la tasa de mortalidad para seres humanos adultos en función del tiempo. Desde entonces ha sido una herramienta valiosa en la demografía y en otras disciplinas científicas [2]. Lo que separó a Gompertz de los otros actuarios de su tiempo, que sólo estaban interesados en el problema práctico de la estimación de las primas para las anualidades de los seguros de vida, fue su esfuerzo por entender por qué se presentaban patrones estadísticamente estables para la muerte de las personas en función de la edad de las mismas.

En notación moderna [3], la ecuación de Gompertz para la rapidez de mortalidad $\dot{R}(t)$, se puede escribir como,

$$\dot{R}(t) = \dot{R}_0 e^{\alpha_G t} \quad (6.1),$$

o bien:

$$\ln(\dot{R}(t)) = \ln(\dot{R}_0) + \alpha_G t \quad (6.2),$$

donde, $\dot{R}(t)$ es la rapidez de mortalidad en la edad adulta al tiempo t , \dot{R}_0 es la rapidez de mortalidad al tiempo cero y α_G es la constante de rapidez que describe la aceleración monótona del envejecimiento. La ecuación (6.2), permite presentar los datos experimentales de manera tal que en una gráfica de $\ln(\dot{R}(t))$ versus tiempo t , en general los datos experimentales se pueden representar como una recta con pendiente α_G , y una intersección al origen de $\ln(\dot{R}_0)$.

El correspondiente modelo de Gompertz para supervivencia al tiempo t viene dado según el siguiente análisis: Para una población N , el cambio en la fracción de la población superviviente a la edad t , $S_{surG}(t)$, respecto al tiempo, $\frac{dS_{surG}(t)}{dt}$, se puede escribir como el negativo del producto de la rapidez de mortalidad al tiempo t , multiplicada por la fracción de la población superviviente al tiempo t , $S_{surG}(t)$, según

$$\frac{dS_{surG}(t)}{dt} = -\dot{R}(t) * S_{surG}(t) \quad (6.3),$$

que es equivalente a:

$$\frac{1}{S_{surG}(t)} * \frac{dS_{surG}(t)}{dt} = -\dot{R}_0 e^{\alpha_G t}.$$

Después de integrar entre los límites para los siguientes valores de la fracción de la rapidez de supervivencia al tiempo $S_{surG}(0) = 1$ y $S_{surG}(t)$; los cuales corresponden respectivamente a los tiempos $t = 0$ y t , obtenemos:

$$\ln\left(\frac{S_{surG}(t)}{1}\right) = \frac{\dot{R}_0}{\alpha_G} * (1 - e^{\alpha_G t}) \quad (6.4),$$

con lo cual,

$$S_{surG}(t) = \exp \left[\frac{R_0}{\alpha_G} * (1 - e^{\alpha_G t}) \right] \quad (6.5),$$

Esta última expresión es el modelo que la ley de mortalidad de Gompertz implica para la supervivencia al tiempo t .

En la siguiente figura se muestran algunas curvas empíricas de supervivencia fraccional con el tiempo que pueden ser estudiadas por este modelo de Gompertz:

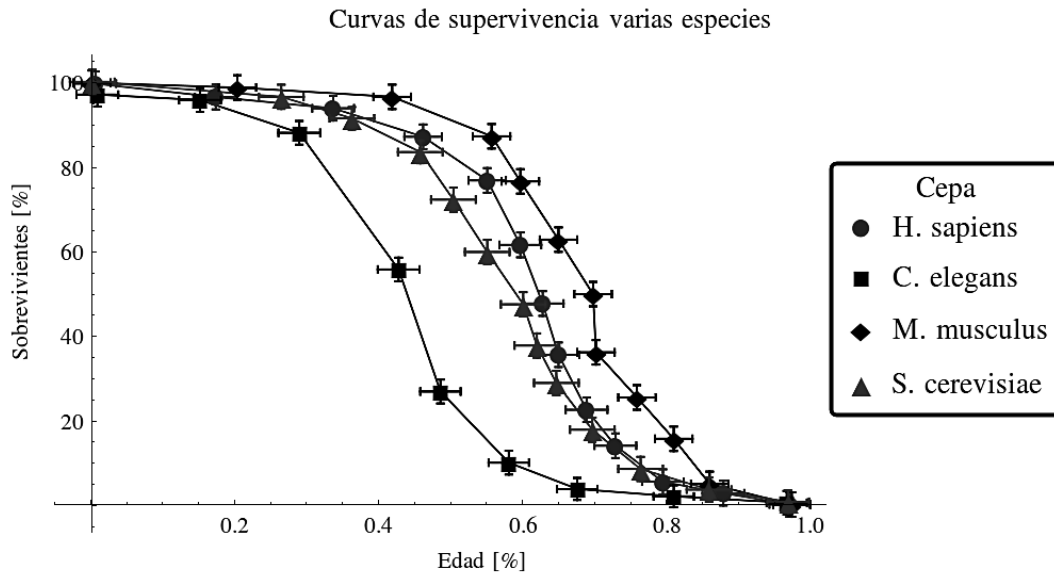


Figura 6.1. Ejemplos de curvas de supervivencia de poblaciones normalizadas, que pueden ser descritas y modeladas por la teoría de Gompertz. En este capítulo se prueba que este modelo matemático tiene un fundamento termodinámico a partir de la teoría de disipación de energía por medio de ciclos desarrollada por Montemayor et al. [1]. Gráficas tomadas de la ref. [4].

6.2 Función de Rapidez de mortalidad de Gompertz y Curvas de Supervivencia, obtenidas como una consecuencia de la teoría de envejecimiento debida a Montemayor Aldrete et al [1].

De acuerdo con Ricklefs y Scheuerlein [5], el envejecimiento es una disminución de las funciones fisiológicas con la edad. Esta disminución se manifiesta en las poblaciones como un aumento en la tasa de mortalidad a las edades avanzadas. Muchas funciones matemáticas han sido utilizadas para describir el envejecimiento, y la muerte, entre ellas destacan las funciones de Gompertz y Weibull. En esta sección, presentaremos la ley de

mortalidad de Gompertz, como consecuencia teórica de la teoría irreversible de envejecimiento debida a Montemayor Aldrete et al [1].

Las ecuaciones (14), (18) y (19) de la referencia [1] de este capítulo, son las siguientes:

$$\frac{\dot{s}(t)}{\bar{s}} = \Pi_{re}(t) = \left[1 - \alpha * \left(\frac{t-t_{sd}}{\tau} \right) \right] \quad (6.6)$$

$$\dot{s}(t) = \bar{s} \left[1 - \left(\frac{t-t_{sd}}{t_f-t_{sd}} \right) \right] \quad (6.7)$$

$$D(t) \equiv \left(\frac{t-t_{sd}}{t_f-t_{sd}} \right) \quad (6.8).$$

De ellas es inmediato que, el daño funcional al tiempo t , $D(t)$ puede escribirse como,

$$D(t) = \alpha * \left(\frac{t-t_{sd}}{\tau} \right) \quad (6.9).$$

En este punto podemos preguntarnos: ¿cuál es la probabilidad de muerte de un individuo el cual tiene una edad dada por t ? Esta debe ser proporcional al daño acumulado que de manera paulatina ha venido creciendo con el tiempo transcurrido desde el final de su desarrollo adulto. En lenguaje matemático tenemos,

$$\frac{Prob(t)}{\delta t} = \beta(C + D(t)) \quad (6.10),$$

donde $\beta > 0$ es una constante, y $C > 0$ también es una constante. En el primer incremento de tiempo $\delta t = t_1 - t_{sd}$, entonces $D(t_1 = t_{sd} + \delta t) = \alpha \frac{\delta t}{\tau}$; con lo cual la ecuación (6.10), se escribe como:

$$\frac{Prob(t_1)}{\delta t} = \beta \left(C + \alpha \frac{\delta t}{\tau} \right) = \beta C \left(1 + \frac{\alpha \delta t}{C \tau} \right),$$

después de n incrementos de magnitud δt , tenemos:

$$\frac{P_{rob}(t)}{n\delta t} = \beta C \left(1 + \frac{\alpha}{C} \frac{\delta t}{\tau}\right)^n \quad (6.11),$$

con $n\delta t = dt$, $n \gg 1$ y $\frac{\alpha}{C\tau} \ll 1$, obtenemos:

$$\dot{R}(t)_{Th} \equiv \frac{P_{rob}(t)}{dt} = \beta C e^{\left(\frac{\alpha}{C\tau}\right)t} \equiv \dot{R}(0)_{Th} e^{\left(\frac{\alpha}{C\tau}\right)t} \quad (6.12)$$

Es inmediato, que de acuerdo con nuestra teoría de envejecimiento la expresión para supervivencia al tiempo t , $S_{sur}(t)$, es la siguiente:

$$S_{sur}(t) = \exp\left[\left(\frac{\beta C^2 \tau}{\alpha}\right) * \left(1 - e^{\left(\frac{\alpha}{C\tau}\right)t}\right)\right] \quad (6.13).$$

Si para una población N , consideramos la fracción de la población superviviente correspondiente a un individuo de los N , como $S_{sur}(t_{sol})$, entonces la solución de la siguiente expresión aporta aproximadamente el tiempo máximo de vida para los miembros de dicha especie (t_{sol}), donde los subíndices *sol* indican *span of life* (esperanza de vida en inglés):

$$S_{sur}(t_{sol}) = \frac{1}{N} = \exp\left[\left(\frac{\beta C^2 \tau}{\alpha}\right) * \left(1 - e^{\left(\frac{\alpha}{C\tau}\right)t_{sol}}\right)\right] \quad (6.14),$$

la solución de la ecuación anterior es:

$$t_{sol} = \left(\frac{C\tau}{\alpha}\right) * \ln\left[1 - \left(\frac{\alpha}{\beta C^2 \tau}\right) * \ln\left(\frac{1}{N}\right)\right] \quad (6.15).$$

Al comparar la ecuación (6.12) con la ecuación (6.1), es inmediato observar que hemos demostrado la ley de mortalidad de Gompertz sobre la base de la segunda ley de la termodinámica, como se utiliza en la teoría de envejecimiento ya mencionada [1]. Esta

demostración le aporta una importancia conceptual física muy sólida a la ley de mortalidad de Gompertz, en comparación con otras teorías de mortalidad [6-14]. Además, el análisis antes escrito resuelve de raíz una paradoja, “*la cual consiste en que el ritmo de decaimiento en la funcionalidad de muchos sistemas vivos, como las funciones del cuerpo humano, decaigan linealmente con el paso del tiempo después de alcanzar la madurez sexual, y que a la vez obedezcan la ley exponencial del ritmo de crecimiento de la mortalidad con la edad*” [15]. Por último, la ecuación (6.12) proporciona una fundamentación teórica sólida a la frecuente consideración de que al parámetro α_G , el cual aparece en la ecuación (6.1), se le denomine parámetro de envejecimiento de Gompertz [16-18].

De la comparación entre la ecuación (6.12), con la ecuación (6.1) es claro que se presentan las siguientes equivalencias entre parámetros teóricos y los parámetros experimentales que aparecen en la expresión de la rapidez de mortalidad de Gompertz:

$$\frac{P_{rob}(t)}{dt} = \dot{R}(t) \quad (6.16),$$

$$(\beta C)_{Th} = (\dot{R}_0)_{exp} \quad (6.17),$$

y,

$$\left(\frac{\alpha}{C\tau}\right)_{Th} = \alpha_{Gexp} \quad (6.18),$$

y que la comparación entre las ecuaciones (6.13) y (6.5), nos aporta la siguiente equivalencia entre los coeficientes de las funciones de supervivencia dada por una y otra ecuación,

$$\left(\frac{\beta C^2 \tau}{\alpha}\right)_{Th} = \frac{\dot{R}_0}{\alpha_G} \quad (6.19).$$

A continuación, es conveniente destacar de manera explícita el papel que juega la rapidez de producción de entropía en estado estacionario y su desviación de dicho valor durante el proceso de envejecimiento dentro de la expresión que hemos obtenido para la

rapidez de mortalidad de Gompertz basados en la teoría del envejecimiento debida a Montemayor Aldrete et al, ver ecuación (6.12).

La ecuación (3.14), $\dot{s}(t) = \bar{s} \left[1 - \alpha \left(\frac{t-t_{sd}}{\tau} \right) \right]$ puede escribirse como:

$$\alpha = \frac{\tau}{(t-t_{sd})} * \left(1 - \frac{\dot{s}(t)}{\bar{s}} \right) = \frac{\tau}{(t-t_{sd})} * \left(\frac{\bar{s} - \dot{s}(t)}{\bar{s}} \right),$$

o, en otras palabras,

$$\alpha = \frac{\tau}{\bar{s}} * \left(\frac{\Delta \dot{S}_s}{\Delta t_s} \right) \quad (6.20),$$

donde hemos definido, la diferencia de la rapidez de producción de entropía respecto al valor de estado estacionario, $\Delta \dot{S}_s$, como:

$$\Delta \dot{S}_s \equiv \bar{s} - \dot{s}(t) \quad (6.21),$$

y la diferencia de tiempos respecto al momento en que el sistema se comienza a apartar del estado estacionario, Δt_s , según,

$$\Delta t_s \equiv t - t_{sd} \quad (6.22).$$

Con α expresado según la ecuación (6.20), sustituida en la expresión (6.12) tenemos:

$$\dot{R}(t)_{Th} = \dot{R}(0)_{Th} * e^{\left(\frac{1}{c} * \left[\frac{1}{\bar{s}} \left(\frac{\Delta \dot{S}_s}{\Delta t_s} \right) \right] t \right)} \quad (6.23)$$

Así, queda claro que el argumento α_G de la función exponencial en la ley de mortalidad de Gompertz tiene un significado profundo en términos de la termodinámica. Nada más y nada menos, es proporcional al cambio porcentual de la rapidez de cambio de la producción de entropía respecto al valor de estado estacionario.

Además, como $\alpha_G = \frac{1}{C} * \left[\frac{1}{\bar{S}} \left(\frac{\Delta \dot{S}_S}{\Delta t_S} \right) \right]$, para cada conjunto de experimentos sobre un mismo sistema trabajado, de manera que arroje resultados repetibles, es una constante relativa al sistema en cuestión y a las condiciones a las que fue sometido, entonces dado que C , \bar{S} y α_G son todas constantes, entonces $\left[\frac{1}{\bar{S}} \left(\frac{\Delta \dot{S}_S}{\Delta t_S} \right) \right]$ es una constante para cada sistema en las condiciones disipativas a las que fue sometido. Lo anterior implica que el cambio (disminución) de la producción de entropía en un lapso dado es constante, véase las ecuaciones (6.21) y (6.22). En otras palabras, para tiempos más grandes que t_{sd} , \dot{S} decrece linealmente con el tiempo; reflejándose esto como una caída lineal de las funcionalidades remanentes de cada sistema con el transcurso del tiempo. Esta última conclusión comprueba la congruencia conceptual interna del enfoque aquí aplicado; y enriquece el enfoque físico del significado de la ley de mortalidad de Gompertz (ver ecuación (6.1)).

En la siguiente sección, aplicaremos el esquema teórico basado en la teoría de Montemayor Aldrete ya descrita, y en los resultados de esta sección, al análisis de algunos datos acerca de varias cepas de *C. elegans*, como una contribución al entendimiento del proceso general del envejecimiento de los seres vivos, en el marco de las siguientes condiciones:

Según Anisimov y coautores [19], el problema de prevenir el envejecimiento prematuro y prolongar la vida es uno de los asuntos médicos y biológicos más importantes y difíciles que se hayan planteado. La búsqueda de terapias antienvjecimiento eficaces se dificulta seriamente por: (1) la existencia de varias teorías controvertidas del envejecimiento; (2) información incompleta sobre los posibles efectos secundarios causados por agentes geroprotectores (por ejemplo, algunos geroprotectores, tales como antioxidantes y agentes quelantes poseen propiedades cancerígenas, mientras que varias otros agentes o factores inhiben el crecimiento y la reproducción).

El avance en este terreno del envejecimiento se ve dificultado, además, por lo menos por un tercer factor: El hecho de que por estudiarse sistemas vivos complejos de los que no se conocen a fondo todas las condiciones y variables que afectan su supervivencia y desarrollo, sea difícil lograr la repetibilidad de resultados de experimento a experimento. Aun cuando en primera aproximación se afirme que se cuidó de mantener constantes las condiciones experimentales pertinentes.

6.3 Aplicación de las ecuaciones obtenidas para el estudio de la Rapidez de mortalidad de Gompertz y las Curvas de Supervivencia para el caso mutantes del *C. elegans* [20].

Los resultados experimentales publicados por *Thomas E. Johnson* en la revista científica *Science* en el año 1990, le permiten afirmar que ha demostrado que una mutación en el gen 1 del envejecimiento del nematodo *Caenorhabditis elegans* produce un aumento del 65 por ciento en la vida media y un aumento del 110 por ciento en la vida máxima a 25 °C. Una de las características del envejecimiento del organismo es una aceleración exponencial de la tasa de mortalidad con la edad cronológica. Esta aceleración exponencial está bajo control genético: los hermafroditas mutantes del gen1 del envejecimiento muestran una tasa de aceleración de la mortalidad 50 por ciento más lenta con la edad cronológica que las cepas de tipo salvaje. Los machos mutantes también muestran un alargamiento de la vida y una disminución de la tasa de aceleración de la mortalidad, aunque los machos mutantes del gen1 del envejecimiento todavía tienen períodos de vida significativamente más cortos que los hermafroditas del mismo genotipo. Las rapidezces más lentas de aceleración de la mortalidad examinadas por él son características recesivas de los alelos mutantes del gen1 del envejecimiento.

Johnson, analiza los datos mediante el uso de la ley de mortalidad de Gompertz en la forma clásica que relaciona la rapidez de mortalidad con la edad, $m(t)$, y la edad t de acuerdo con la siguiente expresión:

$$m(t) = Ae^{\alpha t} \quad (6.24).$$

De acuerdo con *Johnson*, los únicos dos mecanismos que han demostrado que pueden lograr un incremento en la máxima duración de vida para cualquier organismo son la restricción calórica y la manipulación genética. En su trabajo parte del *C. elegans*, en estado salvaje en su variante N2. Debido a que la vida máxima de los *C. elegans* es marcadamente sensible a las condiciones ambientales tales como la temperatura y la concentración de alimentos, la supervivencia de los varios genotipos se ensayó en condiciones ambientales supuestamente idénticas al mismo tiempo. Los gusanos que se utilizaron al comienzo de cada estudio tenían una edad de tres días.

En la Tabla 6.1 se presentan los datos de su Tabla 1, Datos de mortalidad ponderados, por edad.

Table 1. Weighted, age-specific mortality data.

Strain	Sex	Genotype	Life-span mean \pm SE (days)	Total number of animals	Weighted Gompertz parameters* [\log_{10} (probability of death/day)]		Initial mortality rate (probability of death/day)	Mortality rate doubling (days)
					$A \pm SE^\dagger$	$\alpha \pm SE$		
<i>Experiment 1</i>								
N2‡	Herm.	<i>age-1(+)</i> <i>fer-15(+)</i>	20.8 \pm 0.4	123	-2.70 \pm 0.07	0.087 \pm 0.003	0.0036	3.5
DH26	Herm.	<i>age-1(+)</i> <i>fer-15(b26)</i>	22.9 \pm 0.4	171	-2.48 \pm 0.05	0.067 \pm 0.002	0.0052	4.5
TJ411	Herm.	<i>age-1(hx542)</i> <i>fer-15(b26)</i>	36.6 \pm 0.9	144	-2.70 \pm 0.04	0.041 \pm 0.001	0.0026	7.3
F ₁	Herm.	<i>age-1(hx542)/age-1(+)</i> <i>fer-15(b26)</i>	17.8 \pm 0.7	89	-2.06 \pm 0.08	0.061 \pm 0.004	0.0132	4.9
<i>Experiment 2</i>								
DH26	Herm.	<i>age-1(+)</i> <i>fer-15(b26)</i>	25.5 \pm 0.9	130	-1.76 \pm 0.05	0.025 \pm 0.002	0.0209	12.0
TJ401	Herm.	<i>age-1(hx546)</i> <i>fer-15(b26)</i>	56.2 \pm 1.7	145	-2.54 \pm 0.06	0.021 \pm 0.001	0.0033	14.3
F ₁	Herm.	<i>age-1(hx542)/age-1(+)</i> <i>fer-15(b26)</i>	24.3 \pm 0.8	94	-1.78 \pm 0.09	0.031 \pm 0.003	0.0204	9.7
DH26	Male	<i>age-1(+)</i> <i>fer-15(b26)</i>	20.0 \pm 0.4	173	-2.11 \pm 0.05	0.057 \pm 0.002	0.0115	5.3
TJ401	Male	<i>age-1(hx546)</i> <i>fer-15(b26)</i>	27.4 \pm 0.6	185	-2.14 \pm 0.04	0.038 \pm 0.002	0.0093	7.9
F ₁	Male	<i>age-1(hx542)/age-1(+)</i> <i>fer-15(b26)</i>	19.2 \pm 0.4	170	-2.01 \pm 0.05	0.054 \pm 0.002	0.0141	5.6

*Mortality rate weighted by the number of animals dying within any time period. All standard errors provided in this table were calculated by the grouping of all worms after testing for heterogeneity as described in the legend to Fig. 1. †Values are mortality rate at 3 days of age; *C. elegans* is mature at this stage, and survival assays were initiated at this point. ‡A and α are here represented as \log_{10} rather than the natural logarithm. ‡Excluding one sample consisting of 39 worms (see legend to Fig. 1).

Tabla 6.1. Datos de mortalidad, ponderados por edad, para varias cepas de *C. elegans* obtenidos en la referencia [20], por medio de la teoría de Gompertz a partir de los 3 días de vida de las distintas muestras.

Un análisis inicial de los datos de la Tabla 6.1 permite concluir algunos resultados no descritos por el autor de la referencia [18]:

En el caso de la cepa F₁ en su estado hermafrodita, se observa que:

a). Para el Experimento #1, el cual abarca $N_T = 144$ animales, se obtiene una duración máxima de vida de 17.8 ± 0.7 días, y para la misma cepa en el mismo estado hermafrodita, en el Experimento #2, el cual incluyó $N_T = 94$ animales, se obtiene una duración máxima de vida de 24.3 ± 0.8 días. En el primer experimento la dispersión es de 3.9% y en el segundo de 3.3%; lo más interesante es que no existe traslape entre los dos conjuntos de valores y que la diferencia porcentual entre sus valores medios es de 36.5%.

b). El logaritmo base 10 de α , en la ecuación (6.18), correspondiente al logaritmo base 10 de la constante de rapidez que describe la aceleración monótonica del envejecimiento por día, para el caso de la cepa *F₁* en su estado hermafrodita, para el Experimento #1 aporta un valor de $\log_{10} = 0.061 \pm 0.004$, mientras que para el

Experimento #2, aporta un valor para ese mismo parámetro de $\log_{10} = 0.031 \pm 0.003$; la diferencia porcentual entre los valores medios de los dos logaritmos correspondientes a dos experimentos para determinar la aceleración monotónica del envejecimiento del *C. elegans* cepa *F1* es del 96.8%.

En el caso de la cepa DH26 en su estado hermafrodita, se observa que:

a). Para el Experimento #1, el cual abarca $N_T = 171$ animales, se obtiene el logaritmo base 10 de la rapidez de mortalidad independiente del tiempo A , dada por la ecuación (6.18), de $\log_{10} = -2.48 \pm 0.05$, y para la misma cepa en el caso del Experimento #2 tenemos $\log_{10} = -1.76 \pm 0.05$; la diferencia porcentual entre los valores medios de los dos logaritmos correspondientes a dos experimentos para determinar la rapidez de mortalidad independiente del tiempo A del *C. elegans* cepa *DH26* es de 40.9%, casi 15 veces mayor que la dispersión reportada dentro de un Experimento con dicha cepa ya sea el #1 o el #2.

b). El logaritmo base 10 de α , en la ecuación (6.18), correspondiente al logaritmo base 10 de la constante de rapidez que describe la aceleración monotónica del envejecimiento por día, para el caso de la cepa *DH26* en su estado hermafrodita, el Experimento #1 aporta un valor de $\log_{10} = 0.067 \pm 0.002$, mientras que para el Experimento #2, aporta un valor para ese mismo parámetro de $\log_{10} = 0.025 \pm 0.002$; la diferencia porcentual entre los valores medios de los dos logaritmos correspondientes a dos experimentos para determinar la aceleración monotónica del envejecimiento del *C. elegans* cepa *DH26* es del 268%.

Resumiendo los resultados anteriores: La dispersión entre los valores medios de diversos parámetros como duración máxima de vida para la cepa *F1* en su estado hermafrodita, entre dos experimentos es de 36.5%, mientras que para la aceleración monotónica del envejecimiento por día en ese mismo sistema es del 96.8%. En el caso de la cepa *DH26* en su estado hermafrodita la dispersión para la rapidez de mortalidad independiente del tiempo A , del *C. elegans*, cepa *DH26* es de 40.9%, casi 15 veces mayor que la reportada dentro de un Experimento con dicha cepa ya sea el #1 o el #2. Y la diferencia porcentual entre los valores medios de los dos logaritmos correspondientes a dos experimentos para determinar la aceleración monotónica del envejecimiento del *C. elegans* cepa *DH26* es del 268%.

Los cálculos anteriores, sugieren que se deben buscar artículos en la literatura científica, los cuales aporten los porcentajes de dispersión comúnmente reportados en las medidas experimentales realizadas en el sistema biológico *C. elegans*, en relación con la máxima duración de vida de los mismos, y cantidades asociadas. La búsqueda arroja que el mismo autor *Thomas E. Johnson*, en un trabajo acerca de *C. elegans* publicado en 1993 [21], se ve obligado a reportar datos elaborados con más experimentos para cada cepa del *C. elegans*. De los resultados que reporta en esta publicación para duración máxima de vida de muchas cepas hermafroditas y machos, queda claro que el promedio general de dispersión porcentual en sus valores experimentales es de $(34.1 \pm 7.6)\%$ y no de 3% o 4%

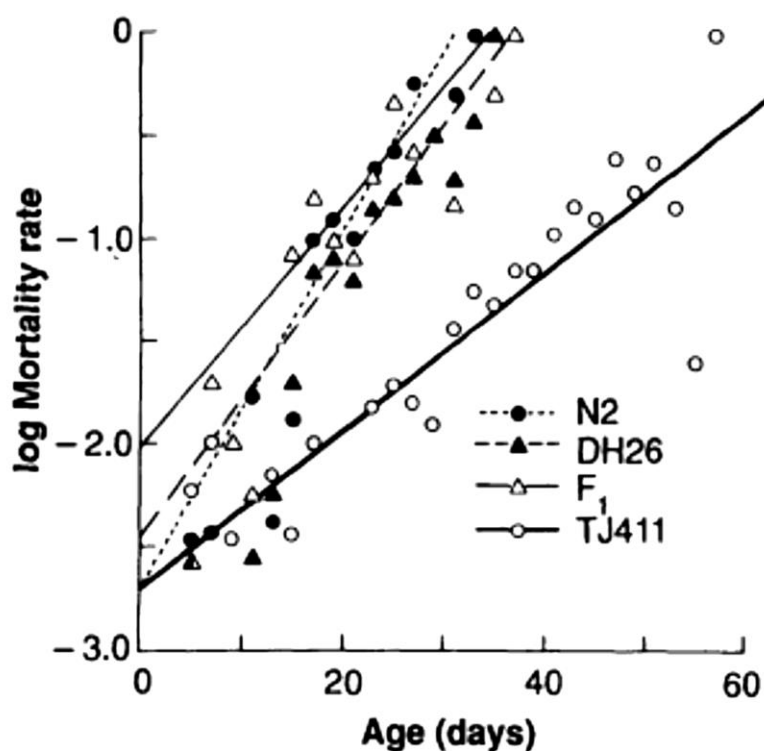


Figura 6.2. Curvas logarítmicas de la rapidez de mortalidad de acuerdo a la teoría de Gompertz presentadas en la referencia [20].

como reportó el mismo *Johnson* en su trabajo de 1990 ya mencionado (la referencia [20]). Cabe destacar que en el trabajo de *Johnson* correspondiente a 1993, los datos reportados tienen consistencia interna.

Los comentarios anteriores no pretenden restarle importancia a los datos de 1990 de *Johnson*, sino ponerlos en el debido contexto. En la Tabla 6.2 se presentan algunos de los

datos experimentales reportados en la referencia [20], junto con los valores de los parámetros β , C y α_{Th} , los cuales han sido calculados utilizando los datos experimentales en las ecuaciones de la teoría termodinámica irreversible, con $\tau = 0.2 s$, el cual corresponde al lapso entre contracciones pulsátiles del músculos faríngeo [22], ese músculo actúa como precursor de contracciones cardíacas [23, 24] que envían ondas rítmicas de tensión-compresión a lo largo y ancho del cuerpo del gusanito, las cuales promueven la llegada y salida de alimentos y desechos a y de todas las células del mismo. El tiempo en el cual el *C. elegans* llega a la adultez, se toma como $t_{sd} = 3 \text{ días}$ [20].

Del análisis de la figura 6.2, tomada de la referencia [20], es inmediato que los datos que corresponden a la cepa F_1 , tienen una rapidez de mortalidad al tiempo $t = 0$ mucho mayor que todas las demás cepas de *C. elegans*. Lo cual pudiera indicar que las condiciones experimentales a las que fueron sometidas todas las cepas tal vez afectaron de manera especial negativa a la cepa F_1 y ocasionaron un ritmo inicial significativamente más alto de muertes para dicha cepa que las demás. Esta posibilidad debería estudiarse experimentalmente a fondo, para dilucidar el asunto. Como teóricamente para tiempo cero, en condiciones equivalentes, esperaríamos que todas las curvas correspondientes a diferentes cepas convergieran a un mismo valor de ritmo de mortalidad, no tomaremos en cuenta los datos correspondientes a la cepa F_1 para la evaluación de $\dot{R}(0)_{Th}$. Con el descarte antes mencionado, y la consideración de que los resultados experimentales reportados por *Johnson* en 1990 tienen aproximadamente un 35% de dispersión, los datos de la Tabla 6.2, permiten llegar a los siguientes resultados promedio:

$$\bar{\beta} = (3.68 \pm 1.55) * 10^{-3} s^{-1} \quad (6.25)$$

$$\bar{C} = (3.63 \pm 1.34) * 10^{-3} \quad (6.26)$$

$$\bar{\dot{R}}(0)_{Th} = \bar{\beta} * \bar{C} = (1.34 \pm 1.06) * 10^{-5} s^{-1} \quad (6.27)$$

De esta forma, el promedio directo de los valores experimentales para $(\bar{R}_0)_{Exp}$ es:

$$(\bar{R}_0)_{Exp} = (1.17 \pm 0.41) * 10^{-5} s^{-1} .$$

TABLA 6.2

Datos experimentales Referencia [20]

Y Parámetros de Gompertz (Teoría Termodinámica)

Cepa	Sexo	Máxima duración de vida (días)	Constante de Gompertz* $\alpha_G(10^{-4}s^{-1})$	Rapidez de mortalidad inicial* $\dot{R}(0)(10^{-5}s^{-1})$	Parámetro $\beta(10^{-3}s^{-1})$ De la Ec. (6.12)	Parámetro $C(10^{-3})$ De la Ec. (6.12)	Parámetro de envejecimiento $\alpha_{Th}(10^{-7})$ De la Ec. (3.17)
<i>N2</i>	Herm	20.8 ± 0.4	1.2626	0.7784	1.3155	5.9128	1.4931
<i>DH26</i>	Herm	22.9 ± 0.4	1.2376	0.9693	2.0680	4.6865	1.1632
<i>TJ411</i>	Herm	36.6 ± 0.9	1.2058	0.7778	2.7230	2.8565	0.6889
<i>Fl</i>	Herm	17.8 ± 0.9	1.2302	1.4751	1.8562	7.9470	1.9550
<i>DH26</i>	Herm	25.5 ± 0.9	1.1867	1.9912	4.5937	4.3347	1.0288
<i>TJ401</i>	Herm	56.2 ± 1.7	1.4279	0.9128	5.9911	1.5236	0.4351
<i>Fl</i>	Herm	24.3 ± 0.8	1.1938	1.9518	4.2885	4.5513	1.0867
<i>DH26</i>	Male	20.0 ± 0.4	2.0466	1.4032	4.2183	3.3265	1.3616
<i>TJ401</i>	Male	27.4 ± 0.6	1.6925	1.3617	4.8586	2.8027	0.9487
<i>Fl</i>	Male	19.2 ± 0.4	1.2216	1.5508	2.6518	5.8480	1.4289

Los valores con asterisco* Corresponden a los valores experimentales reportados en la Referencia [20], puestos en forma de potencias de 10. Los parámetros β , C y α_{Th} han sido calculados utilizando los datos experimentales en las ecuaciones de la teoría termodinámica irreversible, con $\tau = 0.2 s$, y $t_{sd} = 3 \text{ días}$.

termodinámica irreversible y compatible con la teoría de Gompertz, para distintas cepas de *C. elegans*.

A continuación, presentamos las determinaciones del parámetro termodinámico de envejecimiento α_{Th} , calculado con la ecuación (3.17), ahora:

$$\alpha_{Th} = \frac{\tau}{t_f - t_{sd}} \quad (6.28),$$

donde, como antes, tomamos $\tau = 0.2s$, y $t_{sd} = 3$ días, t_f corresponde a la máxima duración de vida de la especie o cepa en este caso. Estas determinaciones de α_{Th} las hacemos no sólo para mostrar lo sencillo que puede resultar en ocasiones calcular dichas cantidades, sino para tener una idea de la dispersión que puede existir entre los valores correspondientes a distintas cepas de *C. Elegans*

Grupo	Cepa	Sexo	Máxima duración de vida t_f (días)	Parámetro termodinámico de envejecimiento $\alpha_{Th}(10^{-7})$
1	N2	Herm	41	0.609
2	N2	Herm	26	1.064
3	PA1	Herm	24	1.1023
4	PA1	Male	41	0.6095
5	PaC2	Herm	30	0.8570
6	PaC2	Male	30	0.8570
7	CL2A	Herm	25	1.052
8	CL2A	Herm	34	0.7467
9	EPC4	Herm	37	0.6808
10	Berg Be	Herm	30	0.8573
11	Berg BO	Herm	30	0.8573
12	N2XCL2A	Herm	27	0.9645

13	N2XCL2A	Male	41	0.609
14	N2XPaC2	Herm	32	0.7982
15	N2XPaC2	Male	27	0.9645
16	N2XPA1	Herm	35	0.7234
17	N2XPA1	Male	45	0.5511
18	PA1XCL2A	Herm	31	0.8267
19	PA1XCL2A	Male	41	0.6090
20	PA1XPaC2	Herm	32	0.7982
21	PA1XPaC2	Male	43	0.5787
22	PaC2XCL2A	Herm	29	0.8903
23	PaC2XCL2A	Male	39	0.6430
24	N2XEPC4	Herm	38	0.6614
25	N2XEPC4	Male	31	0.8267
26	N2XBerg Be	Herm	30	0.8573
27	N2XBerg Be	Male	34	0.7467
28	N2XBerg BO	Herm	45	0.5511
29	N2XBerg BO	Male	27	0.9645
30	PA1XEPC4	Herm	31	0.8267
31	PA1XEPC4	Male	39	0.6430
32	PA1XBerg Be	Herm	28	0.9259
33	PA1XBerg Be	Male	31	0.8267
34	PA1XBerg BO	Herm	37	0.6808
35	PA1XBerg BO	Male	28	0.9259
36	PaC2XEPC4	Herm	34	0.7467
37	PaC2XEPC4	Male	25	1.052
38	PaC2XBerg Be	Herm	32	0.7982
39	PaC2XBerg Be	Male	30	0.8573
40	PaC2XBerg BO	Herm	32	0.7982

41	PaC2XBerg BO	Male	30	0.8573
42	CL2AXEPC4	Herm	35	0.7234
43	CL2AXEPC4	Male	39	0.6430
44	CL2AXBerg Be	Herm	25	1.052
45	CL2AXBerg Be	Male	39	0.6430
46	CL2AXBerg BO	Herm	33	0.7716
47	CL2AXBerg BO	Male	30	0.8573

Tabla 6.3. Datos de referencia [21], debidos a Johnson. La última columna corresponde a nuestros cálculos.

Después de realizar los cálculos correspondientes, con los valores numéricos para la α_{Th} que aporta la Tabla III, es posible obtener el siguiente resultado para el *C. elegans*:

$$\bar{\alpha}_{Th} = (8.01 \pm 1.5) * 10^{-8} \quad (6.29).$$

6.4. Correlación de parámetros de envejecimiento α_{Th} de las especies estudiadas con nuestra teoría termodinámica en función de su masa corporal.

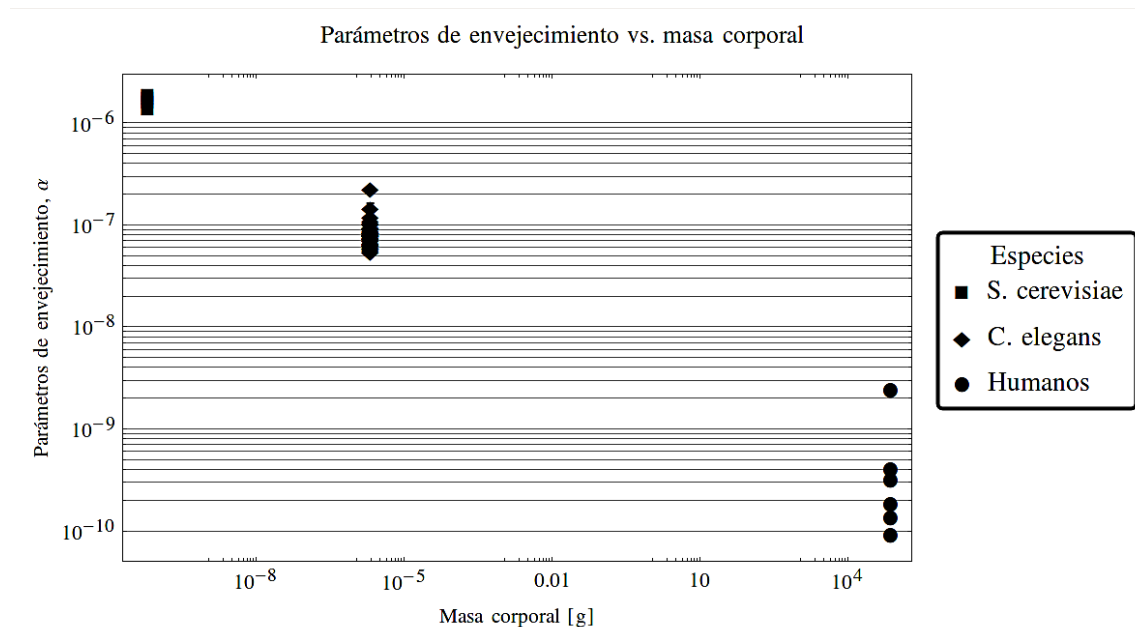


Figura 6.3. Gráfica log-log de los parámetros de envejecimiento α vs. masa corporal en la etapa adulta de las estructuras biológicas disipativas analizadas por nuestra teoría de termodinámica irreversible. Se cubren sistemas conformados por 1, 1030 y $3 \cdot 10^{13}$ células.

Retomando los datos obtenidos para los parámetros de envejecimiento α_{Th} , a partir de nuestra teoría termodinámica de disipación de energía por medio de ciclos en sistemas disipativos vivos, por medio de los análisis realizados sobre la producción de ATP a partir del fin de la fase estacionaria, ver fig. (3.2), en *C. elegans* y *S. cerevisiae* (capítulos 4 y 5), junto con los resultados obtenidos por Montemayor et al. [1] para *H. sapiens sapiens* y los resultados sobre los 47 experimentos estudiados por Johnson [21], estos se compararon con la masa de cada sistema vivo analizado para obtener la siguiente gráfica log-log:

A este conjunto de datos se les saca su logaritmo en base 10 para calcular su correlación lineal y su coeficiente de ajuste en potencias de 10, obteniendo lo siguiente:

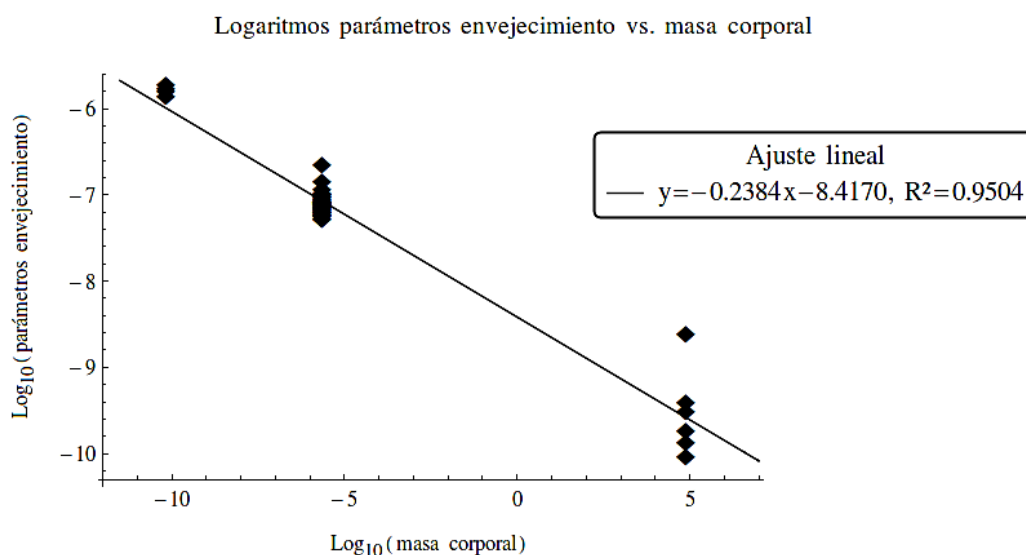


Figura 6.1. Logaritmos en base 10 de los parámetros de envejecimiento y las masas corporales de los sistemas vivos analizados en la figura 6.3. Se muestra el ajuste lineal a estos datos, lo que arroja una pendiente de -0.238, con un coeficiente de correlación R^2 de 0.95, compatible con las teorías que estudian el ritmo metabólico energético en función de la masa. Nuestro ajuste cubre 15 órdenes de magnitud en cuanto a masas se refiere.

De este análisis se obtiene una pendiente de $b = -0.238$, válido para 15 órdenes de magnitud con referencia a la masa de los sistemas vivos. Estos resultados son interesantes pues se relacionan a los reportados en la literatura para la relación entre el ritmo metabólico

específico (por unidad de masa) en función de la masa de seres vivos, cuya pendiente de ajuste lineal a los valores logarítmicos es de $-1/4$, así como para la relación entre el ritmo metabólico basal en función de la masa con coeficiente logarítmico de ajuste de $3/4$ [26 - 29].

Los datos experimentales para los coeficientes de envejecimiento, para las especies humana, *C. elegans* y *S. cerevisiae* en función de la masa se pueden resumir en la siguiente expresión:

$$\alpha = a * m^{-b} \quad (6.30),$$

como α se define por medio de $\alpha = \frac{\tau}{t_f - t_{sd}}$, ec. (3.17), despejando t_f de esta ecuación,

$$t_f = t_{sd} + \frac{\tau}{\alpha} \quad (6.31),$$

y sustituyendo el valor de α , de la ec. (6.30) obtenemos:

$$t_f = t_{sd} * \left(1 + \frac{\tau}{t_{sd}} \frac{m^b}{a} \right) \quad (6.32).$$

Ahora bien, partiendo de la expresión,

$$\frac{\phi_R}{T} (t_f - t_i) = \frac{K_S}{T} \quad (3.9),$$

donde ϕ_R es el ritmo metabólico basal específico, esto es, $\phi_R = \dot{\theta}$. Recordemos que la ecuación (3.9) se refiere a valores por unidad de masa o valores específicos, tanto de ϕ_R como de K_S . Si en la ec. (3.9) tomamos el caso en que $t_i = 0$, entonces $\dot{\theta}$ puede escribirse como,

$$\dot{\theta} = \frac{K_S}{t_f} \quad (6.33).$$

Esta ecuación se transforma en la siguiente, con el uso de la ec. (6.32):

$$\dot{\theta} = K_s * \left[t_{sd} \left(1 + \frac{\tau}{t_{sd}} \frac{m^b}{a} \right) \right]^{-1} \quad (6.34).$$

Bajo la consideración de que $\frac{\tau}{t_{sd}} \frac{m^b}{a} \geq 4$, entonces,

$$\dot{\theta} \approx a * \frac{K_s}{\tau} m^{-b} \quad (6.35),$$

o lo que es lo mismo, el ritmo metabólico del sistema biológico disipativo depende de la masa de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\dot{\theta}_M \approx a * \frac{K_s}{\tau} m^{1-b} \quad (6.36).$$

Estos resultados indican que la relación experimental reportada en la literatura [26 - 29] para el coeficiente logarítmico de relación entre el ritmo metabólico basal en función de la masa de la estructura disipativa viva de 3/4, es consecuencia del formalismo termodinámico bajo las suposiciones realizadas en las ecuaciones (6.35) y (6.36) cuando $b = 0.238 \doteq 1/4$, como se encuentra de nuestro análisis sobre los sistemas vivos citados en esta tesis, con un error porcentual de 5 %.

Bibliografía.

- [1]. “Second Law of Thermodynamics Formalism Applied to Finite Duration through Cycles of Living Dissipative Systems”. Jorge Antonio Montemayor-Aldrete, Pablo Ugalde-Vélez, Marcelo Del Castillo-Mussot, Gerardo Jorge Vázquez, Ernesto Federico Montemayor-Varela. *Advances in Aging Research*, 3, (2014) 368-379. Published Online November 2014 in SciRes. <http://www.scirp.org/journal/aar>.
<http://dx.doi.org/10.4236/aar.2014.35047>
- [2]. “Ever Since Gompertz” S. J. Olshansky and B. A. Carnes. *Demography*, Vol. 34, No. 1, (1997) pp. 1-15.
- [3]. “Maximum Life Span Predictions from the Gompertz Mortality Model” C. E. Finch and M. C. Pike. *Journal of Gerontology: Biological Sciences*, Vol. 51A. No. 3. (1996) B183-B194.
- [4]. “Aging in *Saccharomyces cerevisiae*.” Sinclair, D., Mills, K., & Guarente, L. (1998). *Annual Reviews in Microbiology*, 52(1), 533-560.
- [5]. “Biological Implications of the Weibull and Gompertz Models of Aging” R. E. Ricklefs and A. Scheuerlein. *Journal of Gerontology: Biological Sciences*, Vol. 57A, No. 2, (2002) B69–B76.
- [6]. “A statistical distribution function of wide applicability”. W. Weibull. *Journal of Applied Mechanics* 18: (1951) 293–297.
- [7]. “General Theory of Mortality and Aging” B. L. Strehler and A. S. Mildvan. *Science*, New Series, Vol. 132, No. 3418 (Jul. 1, 1960), pp. 14-21. Published by: American Association for the Advancement of Science. Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/1706138>
- [8]. “Critical analysis of the applicability of the Gompertz-Makeham law in human populations.” Pakin YV, Hrisanov SM *Gerontology* 30: (1984) 8–12.

- [9]. “Gompertz Survival Model Parameters: Estimation and Sensitivity” M. Witten. *Appl. Math. Lett.* Vol. 5, No. 1, (1992) pp. 7-12.
- [10]. “Age Invariant of Gompertz Function and Exponential Decay of Populations Commensuration with CLOV Experiments”. K. Suematsu and M. Kohno. *Journal of Theoretical Biology.* Volume 201, Issue 4, 21 (1999), Pages 231-238.
- [11]. “The Reliability Theory of Aging and Longevity” L. A. Gavrilov and N. S. Gavrilova. *J. theor. Biol.* 213 (2001), 527-545. doi:10.1006/jtbi.2001.2430, available online at <http://www.idealibrary.com>
- [12]. “A vtub-shaped hazard rate function with applications to system safety”. H. Pham. *International Journal of Reliability Applications* 3: (2002) 1–16.
- [13]. “How could the Gompertz–Makeham law evolve”. A. Golubev. *Journal of Theoretical Biology.* 258 (2009)1–17.
- [14]. “Unique estimation of Gompertz parameters with mortality deceleration rate.” M. Pitchaimania, T. Eakinb. *Mathematical and Computer Modelling* 47 (2008) 104–114.
- [15]. “Rate of aging, rate of dying and the mechanism of mortality” A. C. Economos. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, I (1982) 3-27.
- [16]. “The Gompertz function does not measure ageing” C. Driver. *Biogerontology* 2: (2001) 61–65.
- [17]. “Biological Implications of the Weibull and Gompertz Models of Aging.” R. E. Ricklefs and A. Scheuerlein. *Journal of Gerontology: Biological Sciences.* Vol. 57A, No. 2, (2002) B69–B76.
- [18]. “Lifespan does not measure ageing” A. Kowald. *Biogerontology* 3: (2002)187–190.
- [19]. “Immunomodulatory synthetic dipeptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats” V. N. Anisimov, V. Kh. Khavinson and V. G. Morozov. *Biogerontology* 1: (2000)55–59.

- [20]. "Increased Life-Span of age-1 Mutants in *Caenorhabditis Elegans* and Lower Gompertz Rate of Aging" T. E. Johnson. *Science, New Series*, Vol. 249, No. 4971 (Aug. 24, 1990), pp. 908-912. Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/2877960>
- [21]. "Absence of Strong Heterosis for Life Span and Other Life History Traits in *Caenorhabditis elegans*" T. E. Johnson' and E. W. Hutchinson. *Genetics* 194: (1993) 465-474.
- [22]. "WormBook: The Online Review of *C. elegans* Biology [Internet]. *C. elegans* feeding" Leon Avery and Young-Jai You. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK116080/>
- [23]. "In vivo identification of genes that modify ether-a-go-go-related gene activity in *Caenorhabditis Elegans* may also affect human cardiac arrhythmia." C. I. Petersen, T. R. McFarland, S. Z. Stepanovic, P. Yang, D. J. Reiner, K. Hayashi, A. L. George, D. M. Roden, J. H. Thomas, and J. R. Balser. *PNAS* August 10, 2004 vol. 101 no. 32 / 11773–11778. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0306005101
- [24]. "Distinct Neural Circuits Control Rhythm Inhibition and Spitting by the Myogenic Pharynx of *C. Elegans*" N. Bhatla, R. Droste, S. R. Sando, A. Huang, and H. R. Horvitz. *Current Biology* 25: (2015) 2075–2089.
- [25] "An estimation of the number of cells in the human body." Bianconi, Eva, et al. *Annals of human biology* 40.6 (2013): 463-471.
- [26] "Review: Metabolic scaling: consensus or controversy?." Agutter, P. S., & Wheatley, D. N. (2004). *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 1(1), 13.
- [27] "Scaling of energy metabolism in unicellular organisms: a re-analysis." Prothero, J. (1986). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*, 83(2), 243-248.
- [28] "Body-Mass Scaling of Metabolic Rate: What are the Relative Roles of Cellular versus Systemic Effects?" Glazier, D. S. (2015). *Biology*, 4(1), 187-199.

[29] “Allometric scaling of metabolic rate from molecules and mitochondria to cells and mammals.” West, G. B., Woodruff, W. H., & Brown, J. H. (2002). Proceedings of the National Academy of Sciences, 99(suppl 1), 2473-2478.

Capítulo 7.

Conclusiones y caminos a seguir.

En este trabajo de tesis, la aplicación de la teoría termodinámica de procesos irreversibles sobre la disipación de energía por medio de ciclos en sistemas vivos, ha conducido a los siguientes resultados:

- 1) Obtención de parámetros de envejecimiento de diferentes estructuras disipativas vivas.

A partir de un análisis de termodinámica irreversible acerca de la cantidad de generación de entropía específica de los sistemas disipativos vivos *C. elegans* y *S. cerevisiae*, a lo largo de su vida, se obtienen los siguientes resultados:

- 1.1) Para el caso de *C. elegans*, los parámetros de envejecimiento de 27 cepas distintas.
- 1.2) Para el caso de *S. cerevisiae*, los parámetros de envejecimiento de la cepa wild BY4742 bajo 4 condiciones distintas de restricción calórica en su medio de cultivo.

- 2) Obtención de la máxima vida teórica de los sistemas vivos analizados.

Se establece la duración máxima de vida de acuerdo a nuestra teoría termodinámica del envejecimiento para tres cepas de *C. elegans*, obteniendo una diferencia máxima de 38% con los datos reportados en la literatura. Mientras que para la cepa wild BY4742 de *S. cerevisiae* se establece una vida máxima teórica que difiere en 19% con los datos experimentales reportados.

Estos resultados indican la validez de nuestro esquema teórica, el cual recordemos, es una aproximación a primer orden sobre la producción de entropía específica bajo condiciones ideales de cultivo (temperatura constante, ciclos de ingreso de energía libre al cuerpo constantes, durante la vida completa del sistema vivo).

- 3) Se obtiene el valor de la energía específica disipada, K_S para *C. elegans* de 9.77 ± 1.15 kcal/g.

Este valor caracteriza al sistema vivo dentro de la teoría termodinámica desarrollada, e indica junto con su ritmo metabólico basal, la duración de vida máxima que puede llegar a tener cada espécimen de *C. elegans* bajo condiciones ambientales constantes.

- 4) Se establece un fundamento físico para la teoría de mortalidad de Gompertz, la cual es consecuencia teórica de nuestro formalismo de termodinámica irreversible.

Este resultado establece que, tanto el modelo de mortalidad como el de supervivencia de Gompertz, son equivalentes a los descritos por nuestra teoría en términos del cambio porcentual de la rapidez de cambio de la producción de entropía respecto al valor de estado estacionario.

Estos resultados resuelven la paradoja observada por los estudiosos de este tema, la cual *consiste en que el ritmo de decaimiento en la funcionalidad de muchos sistemas vivos, como las funciones del cuerpo humano, decaigan linealmente con el paso del tiempo después de alcanzar la madurez sexual, y que a la vez obedezcan la ley exponencial del ritmo de crecimiento de la mortalidad con la edad.*

- 5) Se obtiene una correlación entre los parámetros de envejecimiento y las masas para las especies *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *H. sapiens sapiens*.

Para el ajuste logarítmico en base 10 de estos datos se obtiene un coeficiente lineal con una pendiente de -0.238, compatible con las teorías que estudian el ritmo metabólico específico (por unidad de masa) en función de la masa, y que arrojan un valor para la pendiente de su ajuste logarítmico base 10 de -1/4. Nuestro ajuste cubre 15 órdenes de magnitud en cuanto a masas se refiere, y 13 órdenes de magnitud en cuanto al número de células corporales que constituyen a los seres vivos analizados.

- 6) En el marco previamente desarrollado, para *Caenorhabditis elegans* se concluye que:

- 6.1) Un aumento en la temperatura del medio de cultivo produce un aumento en el gasto metabólico, que tiene como consecuencia una disminución en el parámetro de

envejecimiento α . Así mismo el gasto metabólico por área corporal disminuye con la edad durante el inicio de la etapa adulta.

- 6.2) La esperanza de vida media disminuye conforme aumenta la concentración de O_2 en el medio, lo que indica un aumento en las tasas de producción de daño funcional acumulado $D(t)$, y por tanto una disminución en el coeficiente de envejecimiento α del sistema disipativo vivo.
 - 6.3) El cociente de oxígeno consumido entre ATP producido crece con el tiempo para los nemátodos de vida libre; por lo tanto, el consumo de O_2 es mayor en comparación con la producción de ATP, debido posiblemente al daño funcional acumulado $D(t)$, que impide el máximo aprovechamiento de los nutrientes que acceden al sistema disipativo vivo.
- 7) En el marco previamente desarrollado, para *Saccharomyces cerevisiae* se concluye que:
- 7.1) En cultivos sometidos a restricción calórica, la rapidez de disminución de O_2 con la edad, \dot{O}_2 es inversamente proporcional al porcentaje de glucosa en el medio, para valores de concentración de glucosa entre 0.2 y 2.0 %.
 - 7.2) La tasa de producción de ATP alcanza un mínimo a 0.5 % de glucosa en el medio y aumenta para los demás valores de restricción calórica entre 0.2 y 2.0 % de glucosa en el medio. Se concluye que a mayor rapidez de disminución en la producción de ATP, el daño funcional $D(t)$ aumenta a una tasa mayor, al igual que el parámetro de envejecimiento α correspondiente.
 - 7.3) El cociente de consumo de O_2 entre producción de ATP disminuye con la edad, excepto para una concentración de 0.5 % de glucosa en el medio. Se observa que las levaduras obtienen energía libre de otras fuentes distintas al O_2 , para concentraciones de glucosa de 1.0 y 2.0 %, con la cual realizan el metabolismo de ATP. Mientras que a una concentración de 0.5 % de glucosa en el medio, la producción de ATP es menor al consumo de O_2 . En todos los casos, nuestra teoría de termodinámica irreversible de envejecimiento es completamente válida.

Los posibles caminos a seguir dentro del marco teórico desarrollado en este trabajo son los siguientes:

- Realizar el estudio de disipación de energía por medio de ciclos de duración constante, en sistemas disipativos vivos modelo, como es el caso de *Drosophila melanogaster* (en proceso), para obtener sus parámetros de envejecimiento α y sus valores de vida máxima t_f y energía disipada K_S que los caractericen dentro de este marco teórico.
- Extender la teoría tomando distribuciones normales de los ciclos de ingreso de energía libre al sistema (en forma de nutrientes), τ , a lo largo del tiempo de vida, con lo que realizar una segunda aproximación para los valores característicos α , t_f y K_S para cada sistema disipativo vivo.
- Realizar estudios con base en estos formalismos de termodinámica irreversible en sistemas disipativos no biológicos sometidos a ciclos de envejecimiento, como galaxias, estrellas, materiales de construcción, etc., que extiendan los resultados y las aplicaciones de nuestra teoría termodinámica del envejecimiento.